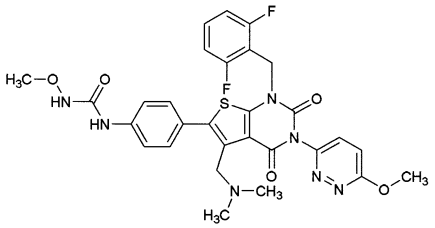
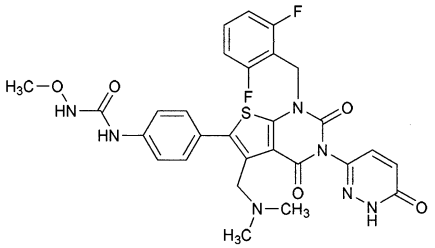
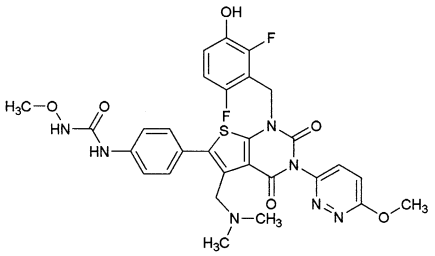
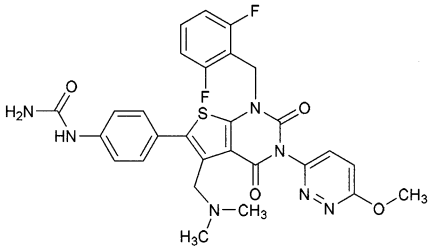
目次

略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯及び背景 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観 5
2.7.1.1.3 分析法及びバリデーションの概観 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1 溶出試験による検討 8
2.7.1.2.2 申請製剤の食事の影響／国内（1011 試験） 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.3.1 生物学的同等性 12
2.7.1.3.2 食事の影響 12
2.7.1.4 付録 12

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリクス		原薬
Metabolite-A			代謝物
Metabolite-B			代謝物
Metabolite-C			代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血漿中濃度（実測値）〕
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
GnRH	gonadotropine releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析）
$MRT_{\infty,ev}$	mean residence time after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの平均滞留時間）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life.（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末消失相における見かけの分布容積）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯及び背景

TAK-385（以下、本剤）は、経口投与可能なゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）受容体アンタゴニストである。本剤は、子宮筋腫に伴う過多月経、貧血及び疼痛並びに進行性前立腺癌の治療薬として開発を進めている。臨床試験で用いた製剤を表 2.7.1.1-1、臨床試験で使用した製剤の処方を表 2.7.1.1-2 に示した。

本剤はフィルムコーティング錠であり、開発過程では、臨床試験において T1、T2 及び T3（申請製剤）の 3 種類の製剤を用いた。

TAK-385 は[redacted]であったため、T1 製剤としてフィルムコーティング錠を開発した。T1 製剤は、健康成人を対象とした一部の第 1 相試験で使用した。

その後、[redacted]T2 製剤を開発した。T2 製剤は、健康成人及び前立腺癌患者を対象とした一部の第 1 相試験、子宮筋腫患者、子宮内膜症患者及び前立腺癌患者を対象とした第 2 相試験で使用した。

T3 製剤は T2 製剤と[redacted]が異なる製剤である。T3 製剤は申請製剤と同一の処方で製造され、子宮筋腫患者を対象とした第 3 相試験及び申請製剤の食事の影響を評価した試験等の第 1 相試験で使用した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で用いた製剤の概要

製剤開発の流れ	含量	剤形	使用した試験
T1	1 mg 5 mg 20 mg	フィルム コーティング錠	CPH-001（第 1 相、閉経前健康成人女性） 101（第 1 相、閉経前健康成人女性） 102（第 1 相、健康成人男女）
T2	10 mg 20 mg 40 mg 80 mg	フィルム コーティング錠	CCT-001（第 2 相、子宮筋腫患者） CCT-101（第 2 相、子宮内膜症患者） OCT-101（第 2 相、子宮内膜症患者） CPH-010（第 1 相、健康成人男女） 106（第 1 相、健康成人男女） C27005（第 1 相、健康成人男女） 1009（第 1 相、健康成人男性） TB-AK160108（第 1 相、前立腺癌患者） C27002（第 2 相、前立腺癌患者） C27003（第 2 相、前立腺癌患者）
T3（申請製剤）	40 mg	フィルム コーティング錠	CCT-002（第 3 相、子宮筋腫患者） 3008（第 3 相、子宮筋腫患者） 1011（第 1 相、閉経前健康成人女性） MVT-601-1002（第 1 相、肝機能障害者及び肝機能が正常な健康成人男女） MVT-601-1003（第 1 相、腎機能障害者及び腎機能が正常者な健康成人男女） MVT-601-1004（第 1 相、健康成人男女）

表 2.7.1.1-2　臨床試験で使用した製剤の処方

製剤	T1			T2				T3（申請製剤）
処方内容	1 mg	5 mg	20 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	40 mg
TAK-385	1	5	20	10	20	40	80	40
D-マンニトール	[redacted]							
結晶セルロース 1)								
結晶セルロース 2)								
クロスカルメロースナトリウム								
ヒドロキシプロピルセルロース								
ステアリン酸マグネシウム								
ヒプロメロース 3)、4)								
[redacted]								
酸化チタン 4)								
黄色三二酸化鉄								
三二酸化鉄 4)								
カルナウバロウ								5)
計								

単位：mg/錠

1) [redacted]
2) [redacted]
3) [redacted]
4) [redacted]
5) [redacted]

2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観

開発段階における処方変更による製剤間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて検討した。

第 3 相試験及び一部の第 1 相試験で使用した T3 製剤は、T2 製剤から処方変更水準[redacted]水準で処方変更された製剤であり、両製剤間の生物学的同等性は溶出試験によって確認した。申請製剤は、T3 製剤と同一処方を用いて製造した。

2.7.1.1.3 分析法及びバリデーションの概観

（1）溶出率に関する分析

T2 製剤 20 mg 錠及び T3 製剤 40 mg 錠の溶出試験法を以下に示した。

<u>試験方法（分析方法）：溶出試験</u>

T3 製剤[redacted]（40 mg 錠）又は T2 製剤[redacted]（20 mg 錠）をとり、試験液 900 mL を用い、パドル法により毎分 50 回転で試験を行った。溶出試験開始 n 分後、溶出液[redacted]mL をとり、あらかじめ 37±0.5°C に加温した試験液[redacted]mL を補充した（ただし、最終時点での補充は不要）。採取した溶出液を孔径[redacted]μm のメンブランフィルターでろ過した。最初のろ液[redacted]mL 以上を除き、次のろ液を試料溶液とした。

別に、TAK-385 標準物質約[redacted]mg（W_S mg）を精密に量り、[redacted]を加えて溶かし正確に[redacted]mL とした。この液[redacted]mL を正確に量り、[redacted]を加えて正確に[redacted]mL とし、標準溶液 A とした。同様に操作し、標準溶液 B を調製した。

試料溶液及び標準溶液[redacted]μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、試料溶液及び標準溶液の TAK-385 のピーク面積 A_T 及び A_S を自動積分法により測定し、次式により表示量に対する溶出率を算出した。

［計算式］

TAK-385 の溶出率（表示量に対する%）＝[redacted]

[redacted]　[redacted]（mg/mL）

n：　試料採取回数

A_T：　試料溶液における TAK-385 のピーク面積

A_S：　標準溶液における TAK-385 のピーク面積

W_S：　標準溶液における TAK-385 標準物質の秤量値（mg）

[redacted]　[redacted]

［試験条件］

検出器：　紫外吸光光度計（測定波長：[redacted]nm）

カラム：　[redacted]、[redacted]μm、[redacted]mm i.d.×[redacted]mm [redacted]社製）又はこれと同等の性能を有するもの

カラム温度：　[redacted]℃ 付近の一定温度

移動相：　[redacted]

流量：　TAK-385 の保持時間が約[redacted]分になるように調整する。

面積測定範囲：　通常約[redacted]分間

［システムの適合性］

システムの性能：　標準溶液[redacted]μL につき、上記条件で操作するとき、TAK-385 ピークの理論段数及びシンメトリー係数はそれぞれ[redacted]段以上、[redacted]以下である。

システムの再現性：　標準溶液[redacted]μL につき、上記の条件で試験を[redacted]回繰り返すとき、TAK-385 のピーク面積の相対標準偏差は[redacted]%以下である。

また、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」（平成 7 年 7 月 20 日付 薬審第 755 号、平成 9 年 10 月 28 日付 医薬審第 338 号 一部改正）及び「分析法バリデーショ

ンに関するテキスト（実施方法）」（平成9年10月28日付 医薬審第338号）を参考にして分析法バリデーションを実施し、特異性、直線性、真度及び併行精度において、使用した分析方法が妥当であることを確認した（添付資料番号：5.3.1.2-1）。

（2）生体試料分析

：添付資料番号 5.3.2.3-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7（評価）

国内臨床試験（CPH-001試験、CPH-010試験、1011試験、CCT-001試験、CCT-101試験、OCT-101試験）におけるヒト血漿中及び尿中TAK-385濃度は、[redacted]にて液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて測定した。TAK-385の血漿中濃度測定における定量下限は0.01 ng/mLであり、尿中濃度測定における定量下限は0.5 ng/mLであった。

海外臨床試験のうち、106試験、1009試験、C27005試験におけるヒト血漿中及び尿中TAK-385濃度は、[redacted]にてLC/MS/MS法を用いて測定した。TAK-385の血漿中濃度測定における定量下限は106試験では0.01 ng/mLであり、1009試験及びC27005試験では0.05 ng/mLであった。TAK-385の尿中濃度測定における定量下限は0.5 ng/mLであった。

その他の海外臨床試験（MVT-601-1002試験、MVT-601-1003試験、MVT-601-1004試験）におけるヒト血漿中TAK-385濃度は、[redacted]にてLC/MS/MS法を用いて測定した。TAK-385の血漿中濃度測定における定量下限は0.05 ng/mLであった。

いずれの測定法についても、真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法であると判断した。また、各測定対象化合物の保存安定性（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）は、各化合物が分析されるまでの期間の安定性を保証するものであった。

1009試験で採取した血漿、全血、尿及び糞試料中の総放射能並びに血漿中のTAK-385及びその代謝物の放射能は[redacted]にて加速器質量分析法により測定した。尿及び糞試料中のTAK-385及びその代謝物の放射能は[redacted]にて液体シンチレーションカウンターにより測定した。

生体試料分析法に関する要約を表2.7.1.1-3に示した。

表 2.7.1.1-3　生体試料分析法に関する要約

臨床試験	測定施設	試料	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度（%RE）		精度（%CV）		
					日内	日間	日内	日間	
CPH-001、CPH-010、1011、CCT-001、CCT-101 及び OCT-101	[redacted]	血漿	TAK-385	0.01	4.0～12.9	5.3～11.0	≤11.0	≤9.6	5.3.2.3-1
CPH-001 及び CPH-010	[redacted]	尿	TAK-385	0.5	-9.0～1.5	-7.8～-0.3	≤12.7	≤6.0	5.3.2.3-3
106、1009 及び C27005	[redacted]	血漿	TAK-385	0.01[1)] 0.05[2)]	-7.0～5.0	-4.5～2.0	≤6.4	≤6.0	5.3.2.3-5
C27005	[redacted]	尿	TAK-385	0.5	-14.0～-0.5	-8.4～-2.5	≤5.9	≤6.3	5.3.2.3-6
MVT-601-1002、MVT-601-1003 及び MVT-601-1004	[redacted]	血漿	TAK-385	0.05	-8.5～11.0	-7.0～8.0	≤9.9	≤8.3	5.3.2.3-7

[redacted]、[redacted]、CV：変動係数、QPS：QPS, LLC、RE：相対誤差

1) 106 試験
2) 1009 試験及び C27005 試験

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験による検討

（1）含量が異なる製剤間の生物学的同等性

1）T2 製剤 20 mg 錠と T3 製剤 40 mg 錠間の同等性（溶出試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（評価）

T2 製剤 20 mg 錠を標準製剤としたとき、T3 製剤 40 mg 錠の処方は、[redacted]から、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における処方変更水準は[redacted]水準であった。よって、T2 製剤 20 mg 錠を標準製剤として、溶出試験により両製剤の生物学的同等性を検討した。試験条件を表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1　溶出試験条件

標準製剤	試験製剤	操作条件	試験液 [1)]	試験回数（ベッセル）	サンプリング時間（分）
第 2 相試験用製剤（T2 製剤）20 mg 錠	第 3 相試験用製剤（T3 製剤）40 mg 錠	パドル法、毎分 50 回転	pH1.2	12	[redacted]
			[redacted]	12	[redacted]
			pH6.8	12	[redacted]
			[redacted]	12	[redacted]

1)　pH1.2：溶出試験第 1 液、[redacted]：薄めた McIlvaine 緩衝液、pH6.8：溶出試験第 2 液

溶出試験の結果について、平均溶出率を表 2.7.1.2-2 に、個々の溶出率を表 2.7.1.2-3 に示した。

T2 製剤 20 mg 錠[redacted]と T3 製剤 40 mg 錠[redacted]を比較した時、平均溶出率及び個々の溶出率のいずれにおいても T2 製剤 20 mg 錠の溶出挙動は T3 製剤 40 mg 錠と同等であったことから、T2 製剤 20 mg 錠と T3 製剤 40 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

表 2.7.1.2-2　T2 製剤 20 mg 錠（標準製剤、ロット番号 Z6548027）と T3 製剤 40 mg 錠（試験製剤、ロット番号 Z654F04）の比較（平均溶出率）

試験液 1)	回転数	判定法	時間（分）	平均溶出率（%）			判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	[redacted]rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合
[redacted]	[redacted]rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合
pH6.8	[redacted]rpm	[redacted]	[redacted] 2)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合
[redacted]	[redacted]rpm	[redacted]	[redacted] 2)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合

1) pH1.2：溶出試験第 1 液、[redacted]：薄めた McIlvaine 緩衝液、pH6.8：溶出試験第 2 液
2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 となる時間

表 2.7.1.2-3　T2 製剤 20 mg 錠（標準製剤、ロット番号 Z6548027）と
T3 製剤 40 mg 錠（試験製剤、ロット番号 Z654F04）の比較（個々の溶出率）

試験液 1) [回転数]	最終比較時点（分）	標準製剤の平均溶出率（%）	試験製剤の溶出率（%） 個々の値	試験製剤の溶出率（%） 平均値	試験製剤の平均溶出率 ±X%	試験製剤の平均溶出率 ±Y%	基準	判定
pH1.2 [rpm]								適合
[rpm]								適合
pH6.8 [rpm]								適合
[rpm]								適合

1)　pH1.2：溶出試験第 1 液、[ ]：薄めた McIlvaine 緩衝液、pH6.8：溶出試験第 2 液
2)
3)

2.7.1.2.2 申請製剤の食事の影響／国内（1011 試験）

：添付資料番号 5.3.4.1-1（評価）

日本人の閉経前健康成人女性 12 例を対象に、本剤の申請製剤 40 mg を絶食下、食前又は食後に単回経口投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響を、無作為割付、非盲検、3×3 クロスオーバー試験により検討した。

本剤 40 mg を絶食下、食前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータを表 2.7.1.2-4 に示した。

TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度は、絶食下投与及び食前投与と比較して、食後投与で低かった。

C_{max} 及び AUC_{120} の平均値は、絶食下投与と比較して、食後投与で顕著に低かった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与と食後投与の間に大きな違いはみられなかった。

C_{max}、AUC_{120} 及び $t_{1/2z}$ の平均値並びに t_{max} の中央値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.1.2-4　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（1011 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	絶食下投与 (n=12)	食前投与 (n=12)	食後投与 (n=11)
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	149.3	130.2	73.25
	標準偏差	70.354	61.549	30.726
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	149.3	130.2	73.25
	標準偏差	70.354	61.549	30.726
C_{max} (ng/mL)	平均値	23.44	29.05	10.94
	標準偏差	17.822	22.868	9.3726
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	160.5	139.1	79.65
	標準偏差	75.187	65.653	33.426
t_{max} (h)	中央値	2.000	1.500	2.000
	最小値, 最大値	0.500, 4.00	0.500, 2.02	1.00, 4.00
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	47.57	45.42	49.42
	標準偏差	11.906	9.4669	6.4878
CL/F (L/h)	平均値	284.6	351.9	577.5
	標準偏差	96.192	161.03	210.36
V_z/F (L)	平均値	19320	23270	40050
	標準偏差	7318.2	13499	12673
$MRT_{\infty,ev}$ (h)	平均値	32.59	30.86	36.68
	標準偏差	3.7800	4.7997	5.8306

治験総括報告書 Table 2.1.2.1（Section 15.1）、Table 2.1.2.2（Section 15.1）（5.3.4.1-1）を一部改変

TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.1.2-5 に示した。

食前投与の絶食下投与に対する調整済み平均値の比（食前投与／絶食下投与）（両側 90%信頼区間）は AUC_{120} が 84.68%（[66.23, 108.27]%）、AUC_{∞}が 84.28%（[66.09, 107.47]%）、AUC_{last} が 84.68%（[66.23, 108.27]%）、C_{max} が 113.06%（[70.37, 181.67]%）であり、それらの両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲外であった。

食後投与の絶食下投与に対する調整済み平均値の比（食後投与／絶食下投与）（両側 90%信頼区間）は AUC_{120} が 52.56%（[40.78, 67.74]%）、AUC_{∞}が 53.20%（[41.39, 68.37]%）、AUC_{last} が 52.56%（[40.78, 67.74]%）、C_{max} が 45.43%（[27.86, 74.07]%）であり、それらの両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲外であった。

表 2.7.1.2-5　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響
（薬物動態データの解析対象集団）（1011 試験）

食前投与－絶食下投与

		調整済み平均値		比（%）	比の	p 値
	パラメータ（単位）	食前	絶食下		両側 90%信頼区間	
TAK-385	AUC_{120} (h*ng/mL)	117.340	138.571	84.68	(66.23, 108.27)	0.256
	AUC_{∞} (h*ng/mL)	125.616	149.049	84.28	(66.09, 107.47)	0.238
	AUC_{last} (h*ng/mL)	117.340	138.571	84.68	(66.23, 108.27)	0.256
	C_{max} (ng/mL)	21.896	19.366	113.06	(70.37, 181.67)	0.659

食後投与－絶食下投与

		調整済み平均値		比（%）	比の	p 値
	パラメータ（単位）	食後	絶食下		両側 90%信頼区間	
TAK-385	AUC_{120} (h*ng/mL)	72.833	138.571	52.56	40.78, 67.74	<0.001
	AUC_{∞} (h*ng/mL)	79.294	149.049	53.20	41.39, 68.37	<0.001
	AUC_{last} (h*ng/mL)	72.833	138.571	52.56	40.78, 67.74	<0.001
	C_{max} (ng/mL)	8.798	19.366	45.43	27.86, 74.07	0.012

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.4.1-1）を一部改変

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 生物学的同等性

第 2 相試験で使用した T2 製剤と第 3 相試験で使用した T3 製剤は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」における処方変更水準が[redacted]水準であったため、両製剤の同等性は溶出試験によって評価した。その結果 T2 製剤 20 mg 錠と T3 製剤 40 mg 錠は生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.3.2 食事の影響

国内で実施した 1011 試験では、日本人の閉経前健康成人女性を対象に、本剤の申請製剤 40 mg を単回投与したときの TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値は、絶食下投与と比較して、食後投与でそれぞれ 55%、47%程度低下し、食事の影響によって曝露量が低下することが示された。

一方、食前投与では TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値は絶食下投与と比較して C_{max} が 13%程度上昇し、AUC は 16%程度低下したが、その変化の程度が大きくないことから、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはないと考えられた。

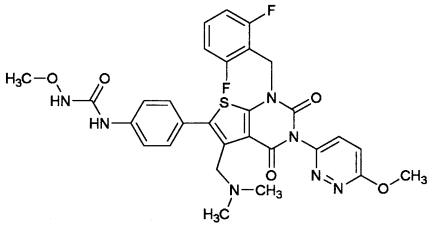
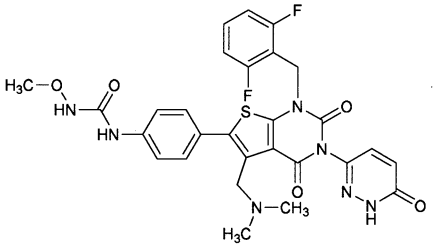
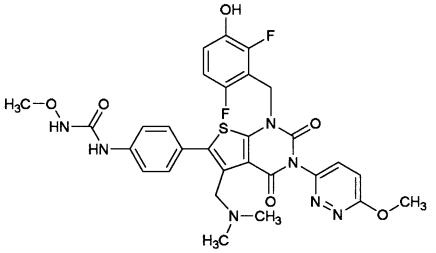
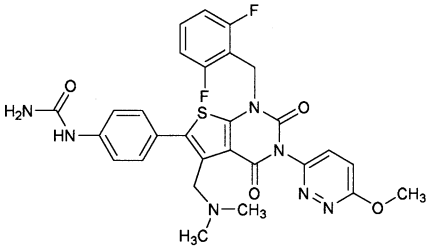
2.7.1.4 付録

該当せず

目次

略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 8
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 66
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 66
2.7.2.3.2 健康成人における薬物動態 67
2.7.2.3.3 子宮筋腫患者における薬物動態 68
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析 68
2.7.2.3.5 薬物動態に対する内因性要因の検討 70
2.7.2.3.6 薬物動態に対する外因性要因の検討 73
2.7.2.3.7 健康成人における薬力学的作用 74
2.7.2.3.8 子宮筋腫患者における薬力学的作用 74
2.7.2.4 特別な試験 75
2.7.2.5 付録 75

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリクス		原薬
Metabolite-A			代謝物
Metabolite-B			代謝物
Metabolite-C			代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ACTH	adrenocorticotropic hormone（副腎皮質刺激ホルモン）
AI	accumulation index（蓄積性評価）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t（0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve during a dosing interval（1 投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積）
BCRP	breast cancer resistance protein
BLQ	below the limit of quantification（定量下限未満）
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line
C_{max}	maximum observed concentration〔最高血漿中濃度（実測値）〕
C_{min}	minimum observed concentration during a dosing interval〔1 投与間隔における最低血漿中濃度（実測値）〕
CL	total clearance after intravenous administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（全身クリアランス）
CLcr	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F	apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（見かけの全身クリアランス）
CL_R	renal clearance（腎クリアランス）
C_{trough}	observed concentration at the end of a dosing interval〔血漿中トラフ濃度（実測値）〕
CV	coefficient of variation（変動係数）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
E_2	estradiol（エストラジオール）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
$f_{e,t}$	Fraction of administered dose of drug excreted in urine from time 0 to time t. Molecular weight adjustment needed for metabolites（0 時間から t 時間までの累積尿中排泄率）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
F_{rel}	Relative bioavailability（相対的バイオアベイラビリティ）
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチターゼ）
GH	growth hormone（成長ホルモン）
GnRH	gonadotropine releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）
IC_{50}	concentration required for 50% inhibition（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
ka	吸収速度定数
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
MATE	multidrug and toxin extrusion
mRNA	messenger ribonucleic acid〔メッセジャーRNA（リボ核酸）〕

略号	略していない表現又は説明
NA	not applicable（該当せず）
ND	not detected（検出されず）
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P_{app}	apparent permeability coefficient（見かけの透過係数）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PRL	prolactin（プロラクチン）
Q/F	apparent intercompartmental clearance（コンパートメント間の見かけのクリアランス）
QTc	corrected QT（補正 QT 間隔）
QTcF	QT interval with Fridericia correction method（Fridericia 式で補正した QT 間隔）
QTcI	individual QT interval correction（被験者ごとの補正法）
$R_{ac(AUC)}$	accumulation ratio based on AUC_{τ}〔累積係数（AUC）〕
$R_{ac(Cmax)}$	accumulation ratio based on C_{max}〔累積係数（C_{max}）〕
TSH	thyroid-stimulating hormone（甲状腺刺激ホルモン）
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life.（見かけの終末消失相の消失半減期）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
Vc/F	apparent central volume of distribution（中心コンパートメントの見かけの分布容積）
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution（末梢コンパートメントの見かけの分布容積）
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration（終末消失相における見かけの分布容積）
λ_z	terminal disposition phase rate constant〔見かけの終末消失相の消失速度定数〕

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

TAK-385（以下、本剤）の非臨床試験として、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験により本剤の吸収、分布、代謝及び薬物相互作用を評価した（表 2.7.2.1-1）。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

試験の種類	内容	評価／参考	添付資料番号
吸収	Caco-2 透過性	評価	4.2.2.2-11
分布	蛋白結合、血球移行	評価	4.2.2.3-6、-7
代謝	肝ミクロソームでの代謝試験、CYP 分子種同定（in vitro）	評価	4.2.2.4-7、-8、-9、-10
薬物相互作用	蛋白結合置換、CYP 阻害及び CYP 誘導（in vitro）、トランスポーター阻害、OATP 基質性	評価	4.2.2.4-11、-13、4.2.2.6-1、-2、-3、-4

Caco-2：human colonic adenocarcinoma cell line、CYP：チトクローム P450、OATP：organic anion transporting polypeptide

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

本剤の薬物動態及び薬力学的作用は、国内で実施した 6 試験及び海外で実施した 6 試験を評価資料として、海外で実施した 2 試験を参考資料として評価した（表 2.7.2.1-2）。

国内及び海外で閉経前健康成人女性を対象に本剤を単回又は反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を、CPH-001 試験及び 101 試験で検討した。また、子宮筋腫患者での薬物動態は CCT-001 試験の母集団薬物動態解析、薬力学的作用は CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験で検討した。海外で実施した臨床試験成績の利用にあたっては CPH-001 試験及び 101 試験の結果を基に薬物動態の民族間の類似性を検討した。

民族間差以外の内因性要因については、性別の影響は CPH-010 試験、肝機能障害の影響は MVT-601-1002 試験、腎機能障害の影響は MVT-601-1003 試験、年齢及び体重を含めた本剤の薬物動態に影響を及ぼす種々の変動要因の影響は CCT-001 試験の母集団薬物動態解析により検討した。

外因性要因について、チトクローム P450（CYP）指標薬との薬物相互作用は 102 試験、CYP3A4 及び P-糖蛋白質（P-gp）阻害剤との薬物相互作用は CPH-010 試験、軽度及び中程度の CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用は C27005 試験、CYP3A4/P-gp 誘導剤との薬物相互作用は MVT-601-1004 試験、申請製剤での食事の影響は 1011 試験により検討した。

その他、吸収、分布、代謝及び排泄並びに絶対的バイオアベイラビリティは 1009 試験、QT 間隔への影響は 106 試験で検討した。

表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学的作用の評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	地域	試験番号 〔添付資料番号〕 〔資料区分〕	目的	対象	TAK-385 投与量（mg）	被験者数 [1)]
単回・反復投与	国内	CPH-001 〔5.3.3.1-1〕 〔評価〕	本剤単回経口投与及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用の検討並びに本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	閉経前健康成人女性	単回投与： 1、5、10、20、40 及び 80 mg 食事の影響： 40 mg 反復投与： 10、20 及び 40 mg	単回投与：72 例 食事の影響：24 例 反復投与：43 例
	海外	101 〔5.3.3.1-4〕 〔参考〕	本剤単回経口投与及び反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用の検討	閉経前健康成人女性	単回投与： 1、5、10、20、40 及び 80 mg 食事の影響： 40 mg 反復投与： 10、20 及び 40 mg	単回投与：60 例 食事の影響：12 例 反復投与：27 例
薬物相互作用	国内	CPH-010 〔5.3.3.4-1〕 〔評価〕	本剤の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響を検討	健康成人男女	20 mg	20 例
	海外	C27005 〔5.3.3.4-2〕 〔評価〕	本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール又はアトルバスタチン反復経口投与の影響を検討	健康成人男女	40 mg	アーム 1：20 例 アーム 2：20 例
	海外	MVT-601-1004 〔5.3.3.4-3〕 〔評価〕	本剤単回経口投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響を検討	健康成人男女	40 mg	18 例
	海外	102 〔5.3.3.4-4〕 〔参考〕	CYP 指標薬の薬物動態に及ぼす本剤反復経口投与時の影響を検討	健康成人男女	20 mg	16 例
QT/QTc 評価	海外	106 〔5.3.3.1-2〕 〔評価〕	本剤単回経口投与時の心室再分極の指標である QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討	健康成人男女	60 及び 360 mg	140 例

CYP：チトクローム P450

1)　CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験は「最大の解析対象集団」、その他の試験は「薬物動態データの解析対象集団」

表 2.7.2.1-2　薬物動態及び薬力学的作用の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験の種類	地域	試験番号 〔添付資料番号〕 〔資料区分〕	目的	対象	TAK-385 投与量（mg）	被験者数 [1)]
内因性要因の検討	海外	MVT-601-1002 〔5.3.3.3-1〕 〔評価〕	軽度又は中等度の肝機能障害患者での薬物動態を性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較	軽度又は中等度の肝機能障害患者及び性別、年齢並びに体重を一致させた肝機能が正常な健康成人男女	40 mg	24 例
	海外	MVT-601-1003 〔5.3.3.3-2〕 〔評価〕	重度の腎機能障害患者での薬物動態を性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者と比較	重度の腎機能障害患者及び性別、年齢並びに体重を一致させた腎機能が正常な健康成人男女	40 mg	16 例
	国内	CCT-001 〔5.3.5.1-1〕 〔評価〕	本剤 10、20 及び 40 mg を経口投与時の有効性及び安全性の検討	子宮筋腫患者	10、20 及び 40 mg	214 例
食事の影響	国内	1011 〔5.3.4.1-1〕 〔評価〕	TAK-385 申請製剤を単回経口投与した時の食事の影響の検討	閉経前健康成人女性	40 mg	12 例
吸収・分布・代謝・排泄	海外	1009 〔5.3.3.1-3〕 〔評価〕	[^{14}C]-TAK-385 経口投与時の吸収、分布、代謝及び排泄の検討並びに本剤単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討	健康成人男性	パート 1： [^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液 パート 2： TAK-385 80 mg [^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液	パート 1：6 例 パート 2：6 例
検証試験	国内	CCT-002 〔5.3.5.1-2〕 〔評価〕	本剤 40 mg を経口投与時の有効性及び安全性をリュープロレリン注と比較	子宮筋腫患者	40 mg	280 例
疼痛試験	国内	3008 〔5.3.5.1-3〕 〔評価〕	本剤 40 mg を経口投与時の疼痛に対する有効性及び安全性をプラセボと比較	子宮筋腫患者	40 mg	65 例

CYP：チトクローム P450

1)　CCT-001 試験、CCT-002 試験及び 3008 試験は「最大の解析対象集団」、その他の試験は「薬物動態データの解析対象集団」

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

（1）吸収

トランスウェル上で培養した human colonic adenocarcinoma cell line（Caco-2）細胞を用いて、[^{14}C]-TAK-385（3 μmol/L）の頂端膜〔apical（A）〕側から基底膜〔basal（B）〕側、B 側から A 側への透過について検討し、透過係数〔P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/sec）〕及び排出比（$P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$）により TAK-385 の膜透過性を評価した。また、TAK-385 の透過に対する P-gp 阻害剤であるキニジン（30 μmol/L）、P-gp 及び breast cancer resistance protein（BCRP）阻害剤である GF120918（10 μmol/L）、BCRP 阻害剤である Ko143（1 μmol/L）の影響も検討した。TAK-385 の排出比は 16.4 であり、その値はキニジン及び GF120918 によって低下したが、Ko143 による影響は受けなかったことから、TAK-385 は P-gp の基質であるが、BCRP の基質とはならないことが示唆された。また、GF120918 添加時の A→B 方向への透過係数はアンチピリンとマンニトールの間であったことから、本剤の膜透過性は中程度と考えられた（2.6.4.3.7）。

（2）分布

ヒト血漿中での[^{14}C]-TAK-385（0.05、0.5 及び 5 μg/mL）の蛋白結合率を限外ろ過法により検討したところ、ヒト血漿中における蛋白結合率は、TAK-385 の濃度に依存せず 68.2%～70.8%であった。また、4%ヒト血清アルブミン溶液及び 0.05% α_1-酸性糖蛋白質/4%ヒト血清アルブミン混液中での結合率も調べたところ、ヒト血漿中での結合率に比べて低かったことから、TAK-385 はヒト血漿中でヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白質に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された（2.6.4.4.4）。

[^{14}C]-TAK-385（0.05、0.5 及び 5 μg/mL）をヒトの血液に添加した際の血球移行率を調べたところ、ヒトでの血球移行率は 45.9%～50.8%であり、検討した濃度範囲で血球移行に濃度依存性はほとんど認められなかった（2.6.4.4.5）。

（3）代謝

[^{14}C]-TAK-385（10 μmol/L）を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸産生系共存下で、ヒト肝ミクロソームを用いて代謝させた結果、Metabolite-A 及び Metabolite-B が主代謝物として認められ、ヒト特異的代謝物の生成は認められなかった（2.6.4.5.4）。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種発現ミクロソームを用いて[^{14}C]-TAK-385 を代謝させた結果、TAK-385 は主に CYP3A4 により Metabolite-A に、CYP2C8 により Metabolite-B に代謝され、TAK-385 は主に CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝されると考えられた（2.6.4.5.5）。

（4）薬物相互作用

1）血漿蛋白への結合を介した薬物相互作用の検討

ワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン及びプロプラノロールについて、これらの薬剤のヒト血漿蛋白結合に与える TAK-385 の影響について in vitro で検討したところ、併用薬物の TAK-385（0.1 μg/mL）存在下での非結合型薬物濃度は、TAK-385 非存在下に対して 99.6%～105.9%であり、TAK-385 はこれら併用薬物のヒト血漿蛋白結合に対してほとんど影響を与えないと考えられた（2.6.4.7.1）。

2）薬物代謝酵素を介した薬物相互作用の検討

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する TAK-385（3、10、30 及び 100 μmol/L）の阻害作用（直接阻害作用）を検討したところ、TAK-385 は CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 52、73 及び 16 μmol/L であった。また、TAK-385 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど時間依存的阻害作用を示さなかった（2.6.4.5.6）。

ヒト初代肝細胞を用いて、TAK-385（1、3、10 及び 30 μmol/L）曝露による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量変化を調べたところ、TAK-385 濃度依存的に CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が認められたが、CYP1A2 の mRNA 発現量は TAK-385 添加時でもほとんど変動しなかった。以上の結果から、TAK-385 は CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有することが示唆された（2.6.4.5.7）。

3）薬物トランスポーターを介した薬物相互作用の検討

Organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 及び OATP1B3 の発現細胞を用いて、[^{14}C]-TAK-385（1 及び 10 μmol/L）の取込みを検討したところ、TAK-385 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された（2.6.4.7.2）。

TAK-385 による各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した。TAK-385 の P-gp 阻害作用を調べるために、Caco-2 細胞をトランスウェル上で培養し、P-gp の基質である[^{3}H]ジゴキシン（3 μmol/L）の経細胞輸送に対する TAK-385（10、30、100、300 及び 1000 μmol/L）の影響を調べた。また、TAK-385 の BCRP に対する阻害作用を検討するために、BCRP 発現細胞及び対照細胞をトランスウェル上で培養し、BCRP の標準基質である[^{3}H]プラゾシン（0.01 μmol/L）の経細胞輸送に対する TAK-385（1、3、10、30 及び 100 μmol/L）の阻害作用を調べた。さらに、TAK-385 の OATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter（OCT）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対する阻害作用を検討するために、これらのトランスポーターの発現細胞を用いて各分子種の標準基質の取込みに対する TAK-385（0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害作用を調べた。その結果、TAK-385 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 61.2、24.9、10.9 及び 3.75 μmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対して TAK-385 は阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.3）。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態及び薬力学的作用

（1）第 1 相単回・反復投与試験／国内（CPH-001 試験）

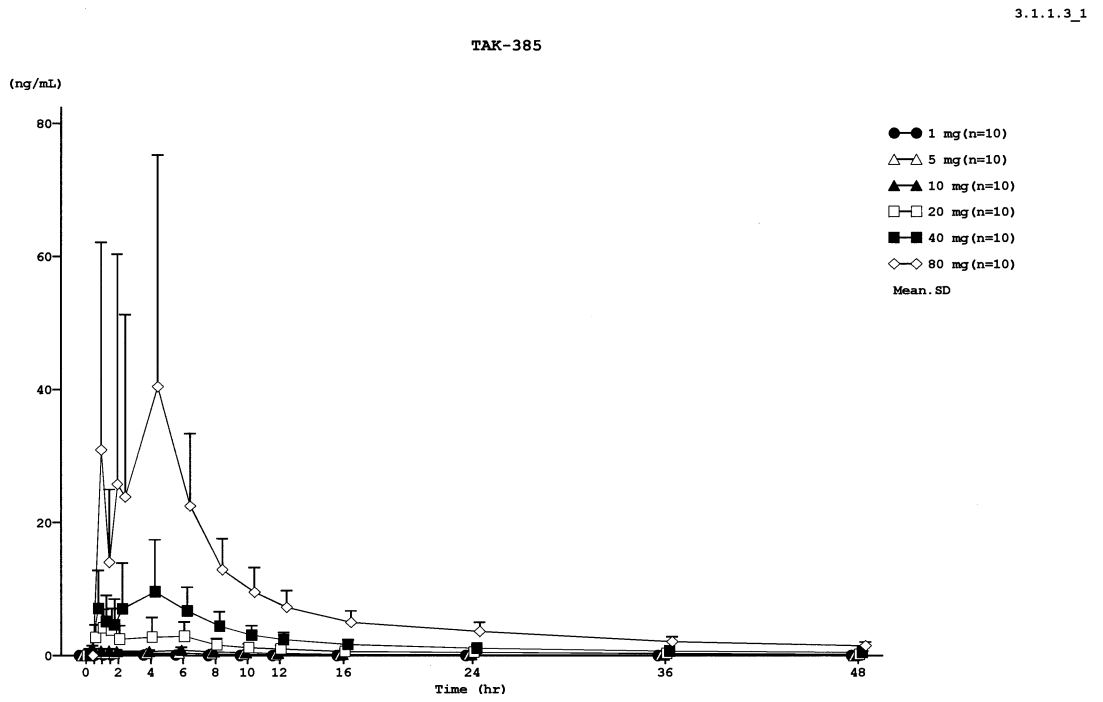
：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

日本人の閉経前健康成人女性 144 例を対象に、本剤を単回投与及び反復投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験により検討した。さらに、本剤 40 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を 2×2 クロスオーバーにより検討した。

1）薬物動態

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

本剤を単回投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、ほぼ投与量の増加に応じて増加した。t_{max} の中央値は、低用量（1～20 mg）では 0.50～1.50 時間、高用量（40 及び 80 mg）では 4.00 時間であり、低用量と比較して高用量で長かった。$t_{1/2z}$ の平均値は、7.096～19.83 時間であり、低用量と比較して高用量で長かった。



治験総括報告書 Figure 11.d（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-1　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（単回投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

表 2.7.2.2-1　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（単回投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 1 mg (n=10)	TAK-385 5 mg (n=10)	TAK-385 10 mg (n=10)	TAK-385 20 mg (n=10)	TAK-385 40 mg (n=10)	TAK-385 80 mg (n=10)
AUC_{48}	平均値	0.6966	5.660	12.04	41.54	104.2	357.6
(h*ng/mL)	標準偏差	0.37338	3.3665	4.0230	23.115	51.176	157.24
AUC_{last}	平均値	0.6475	5.660	12.04	41.54	104.2	357.6
(h*ng/mL)	標準偏差	0.35891	3.3665	4.0230	23.115	51.176	157.24
C_{max}	平均値	0.09082	0.6269	1.351	5.144	13.53	59.26
(ng/mL)	標準偏差	0.031561	0.42411	0.35838	3.1715	7.0915	37.425
t_{max}	中央値	1.50	0.50	0.75	1.25	4.00	4.00
(h)	最小値, 最大値	0.5, 8.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0
AUC_{∞}	平均値	0.7674	6.270	13.67	47.22	117.1	396.2
(h*ng/mL)	標準偏差	0.38652	3.7706	4.5695	25.260	55.054	170.88
$t_{1/2z}$	平均値	7.096	15.99	17.93	19.83	18.54	18.31
(h)	標準偏差	2.8350	2.0491	1.8000	1.9322	1.7174	1.7898
CL/F	平均値	1650	1025	806.7	576.4	443.6	231.3
(L/h)	標準偏差	832.29	470.40	265.33	375.15	305.59	79.580

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-1）を一部改変

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性について、べき回帰モデル（$y=A \cdot Dose^B$）により検討した結果を表 2.7.2.2-2 に示した。

C_{max} 及び AUC_{∞} と投与量の関連性について検討したべき回帰モデルの結果から、回帰係数（B）の点推定値（両側 95%信頼区間）は C_{max} で 1.433（[1.320, 1.546]）、AUC_{∞} で 1.424（[1.335, 1.513]）であった。

以上より、本剤を単回投与したときの TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} は、投与量の増加に伴い増加することが示され、これらの増加の程度は用量比をわずかに上回っていた。

表 2.7.2.2-2　TAK-385 未変化体の用量比例性評価（単回投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

従属変数	$y=A \cdot Dose^B$	点推定値	両側 95%信頼区間 下限	両側 95%信頼区間 上限	両側 90%信頼区間 下限	両側 90%信頼区間 上限
C_{max} (ng/mL)	A	0.063	0.046	0.088	0.048	0.083
	B	1.433	1.320	1.546	1.339	1.527
AUC_{∞}	A	0.589	0.456	0.761	0.476	0.729
(h*ng/mL)	B	1.424	1.335	1.513	1.350	1.498

治験総括報告書 Table 11.d、Table 11.e（5.3.3.1-1）を一部改変

本剤 40 mg を絶食下又は食後にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。また、本剤 40 mg を絶食下又は食前にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。さらに、本剤 40 mg を食後又は食前に単回投与したときの、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を分散分析により検討した結果を、それぞれ表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6 に示した。

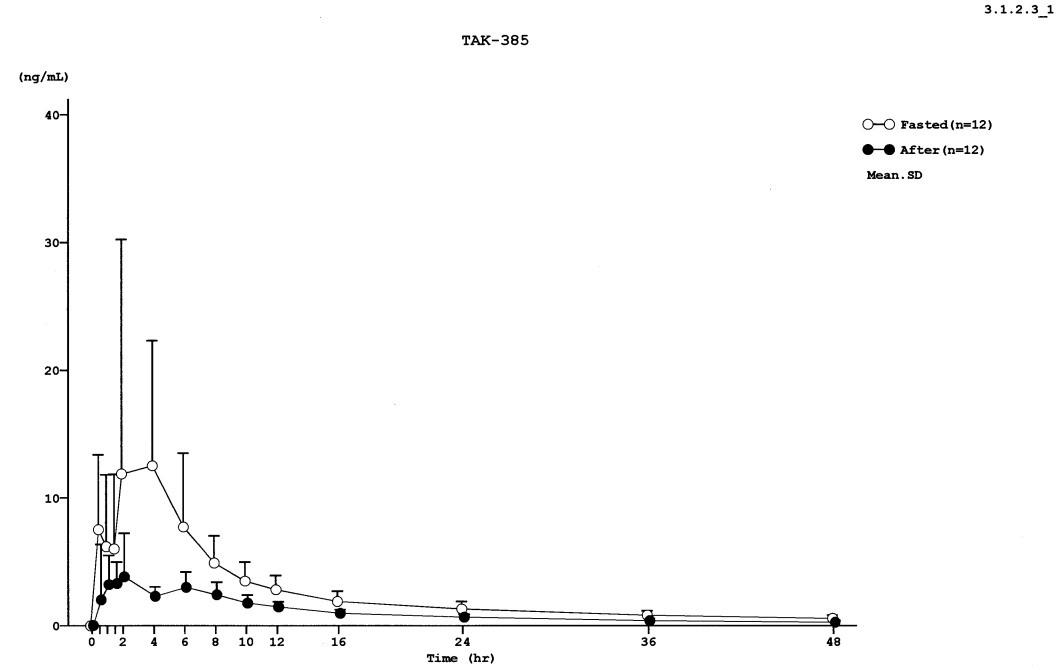
絶食下投与と比較して食後投与で TAK-385 未変化体の AUC は約 56%、C_{max} は 68.5%低かった。

本剤 40 mg を単回投与したときの t_{max} の中央値は、絶食下投与では 4.0 時間、食後投与では 2.0 時間であり、絶食下投与と比較して食後投与で短かった。$t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与では 19.03 時間、食後投与では 18.22 時間と同程度であった。

絶食下投与と比較して食前投与で TAK-385 未変化体の C_{max} は 54.5%高かったが、AUC は絶食下投与と比較して食前投与で約 23%低かった。

本剤 40 mg を単回投与したときの t_{max} の中央値は、絶食下投与では 4.0 時間、食前投与では 0.75 時間であり、絶食下投与と比較して食前投与で短かった。$t_{1/2z}$ の平均値は、絶食下投与では 19.84 時間、食前投与では 19.62 時間と同程度であった。

以上より、本剤は絶食下投与と比較して食後投与では AUC 及び C_{max} ともに低下するが、食前投与では AUC は低下する一方で C_{max} は上昇することが示された。



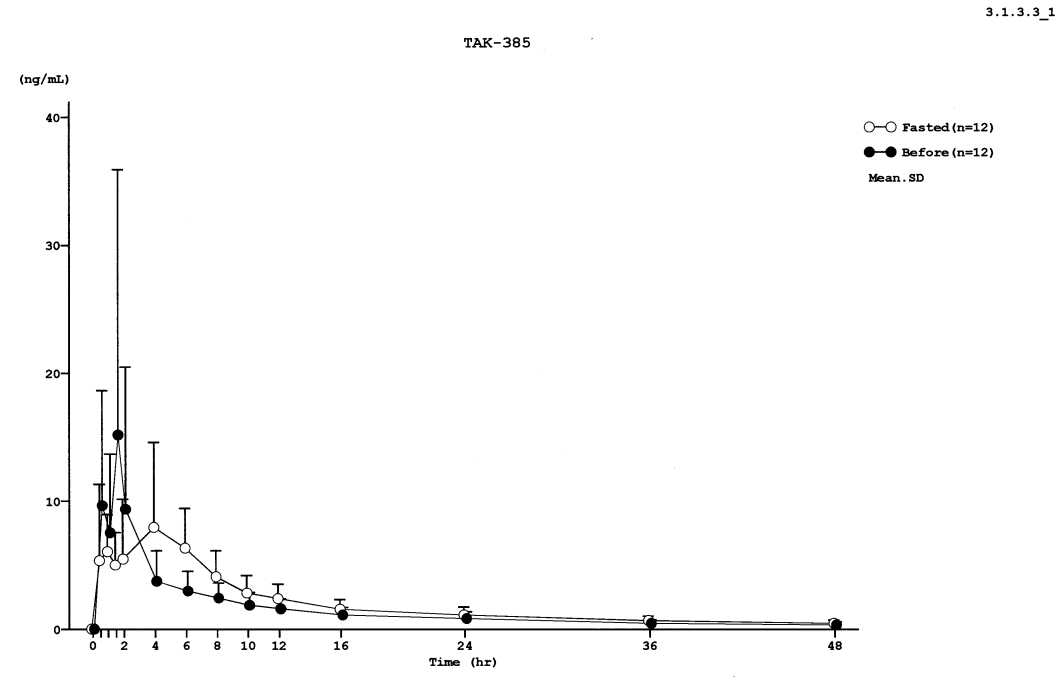
治験総括報告書 Figure 11.j（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-2　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（食事の影響：絶食下又は食後投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

表 2.7.2.2-3　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（食事の影響：絶食下又は食後投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 40 mg	
		絶食下投与 (n=12)	食後投与 (n=12)
AUC_{48} (h*ng/mL)	平均値	129.0	52.18
	標準偏差	64.569	16.874
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	129.0	52.18
	標準偏差	64.569	16.874
C_{max} (ng/mL)	平均値	19.57	5.765
	標準偏差	17.513	4.3886
t_{max} (h)	中央値	4.00	2.00
	最小値, 最大値	0.5, 6.0	0.5, 8.0
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	145.1	60.11
	標準偏差	70.493	19.776
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	19.03	18.22
	標準偏差	1.9316	2.5048
CL/F (L/h)	平均値	346.8	734.8
	標準偏差	172.48	243.31

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-1）を一部改変



治験総括報告書 Figure 11.k（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-3　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（食事の影響：絶食下又は食前投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

表 2.7.2.2-4　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（食事の影響：絶食下又は食前投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 40 mg	
		絶食下投与 (n=12)	食前投与 (n=12)
AUC_{48} (h*ng/mL)	平均値	97.51	78.96
	標準偏差	51.296	51.419
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	97.51	78.96
	標準偏差	51.296	51.419
C_{max} (ng/mL)	平均値	10.20	20.53
	標準偏差	5.8995	19.390
t_{max} (h)	中央値	4.00	0.75
	最小値, 最大値	0.5, 6.0	0.5, 6.0
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	111.9	89.45
	標準偏差	57.680	56.158
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	19.84	19.62
	標準偏差	2.9072	4.4126
CL/F (L/h)	平均値	441.2	584.3
	標準偏差	200.99	273.66

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-1）を一部改変

表 2.7.2.2-5　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響（本剤 40 mg 食後投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

投与量 パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		比（食後／絶食下）	比の両側 90%信頼区間	比の両側 95%信頼区間
	食後投与	絶食下投与			
TAK-385 40 mg	n=12	n=12			
AUC_{48} (h*ng/mL)	49.750	114.535	0.434	(0.343, 0.550)	(0.325, 0.581)
AUC_{last} (h*ng/mL)	49.750	114.535	0.434	(0.343, 0.550)	(0.325, 0.581)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	57.202	129.504	0.442	(0.351, 0.556)	(0.333, 0.586)
C_{max} (ng/mL)	4.706	14.941	0.315	(0.192, 0.516)	(0.172, 0.577)

治験総括報告書 Table 11.h、Table 11.i、Table 11.j、Table 11.k（5.3.3.1-1）から引用

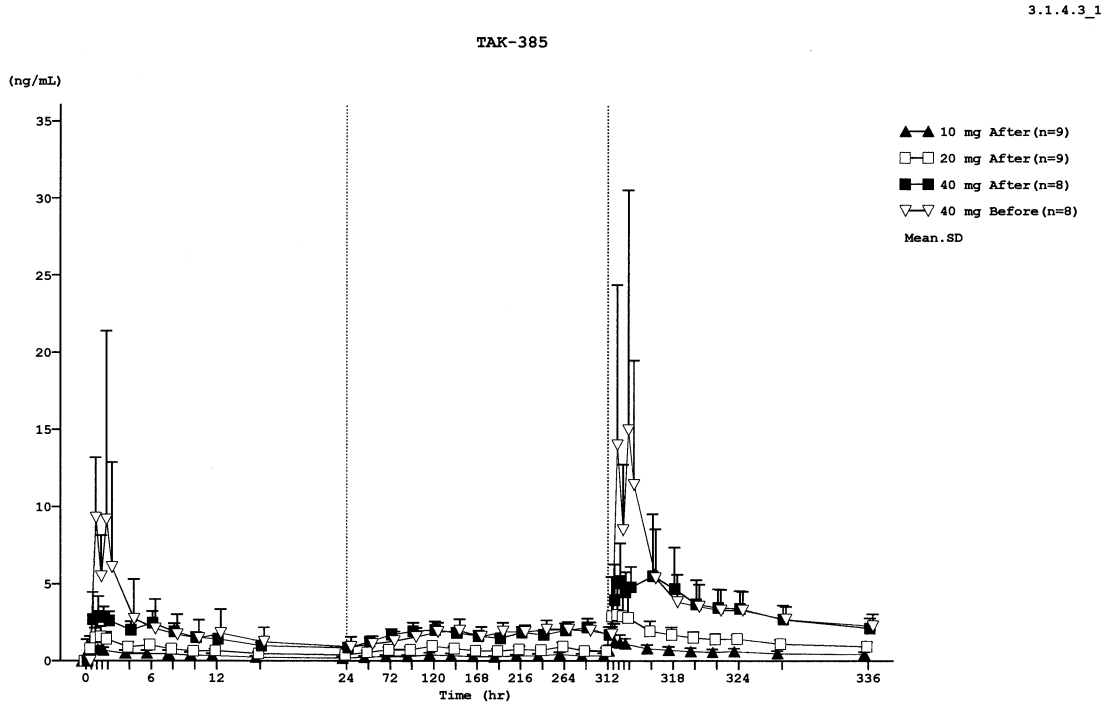
表 2.7.2.2-6　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響（本剤 40 mg 食前投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

投与量 パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値		比（食前／絶食下）	比の両側 90%信頼区間	比の両側 95%信頼区間
	食前投与	絶食下投与			
TAK-385 40 mg	n=12	n=12			
AUC_{48} (h*ng/mL)	67.305	87.221	0.772	(0.623, 0.956)	(0.593, 1.004)
AUC_{last} (h*ng/mL)	67.305	87.221	0.772	(0.623, 0.956)	(0.593, 1.004)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	77.229	100.283	0.770	(0.628, 0.945)	(0.599, 0.990)
C_{max} (ng/mL)	13.685	8.856	1.545	(1.000, 2.387)	(0.905, 2.637)

治験総括報告書 Table 11.l、Table 11.m、Table 11.n、Table 11.o（5.3.3.1-1）から引用

本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与（10 及び 20 mg は食後投与、40 mg は食後投与及び食前投与）したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に、Day 1 及び Day 14 の薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8 に示した。

本剤を反復投与したときのTAK-385未変化体の血漿中濃度は、投与量の増加に応じて増加し、いずれの投与量においても血漿中トラフ濃度は投与7日目からは一定に推移した。Day 1のt_{max}の中央値は、本剤10、20又は40 mgの食後投与では1.0～1.5時間、本剤40 mgの食前投与では0.5時間であった。$t_{1/2z}$の平均値は12.50～18.05時間であった。Day 14では、平均血漿中濃度の推移はDay 1と同様であったが、C_{max}及びAUCはDay 1と比較して高かった。また、本剤40 mgを投与したときのTAK-385未変化体の血漿中濃度は、Day 1及びDay 14のいずれも、食後投与と比較して食前投与で高かった。



治験総括報告書 Figure 11.n（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-4　TAK-385未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（反復投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001試験）

表 2.7.2.2-7　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（反復投与：Day 1）
（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 10 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg/ 食後投与 (n=8)	TAK-385 40 mg/ 食前投与 (n=8)
AUC_{τ}	平均値	8.772	17.17	36.98	52.18
(h*ng/mL)	標準偏差	3.7015	3.0261	5.4722	41.773
AUC_{last}	平均値	8.772	17.17	36.98	52.18
(h*ng/mL)	標準偏差	3.7015	3.0261	5.4722	41.773
C_{max}	平均値	1.037	1.836	3.775	13.90
(ng/mL)	標準偏差	0.57784	0.62790	0.95137	10.564
t_{max}	中央値	1.50	1.50	1.00	0.50
(h)	最小値, 最大値	0.5, 4.0	0.5, 6.0	0.5, 6.0	0.5, 1.5
AUC_{∞}	平均値	12.16	28.69	53.59	72.30
(h*ng/mL)	標準偏差	5.7413	8.0372	13.448	49.251
$t_{1/2z}$	平均値	12.50	18.05	12.92	16.01
(h)	標準偏差	3.0084	8.6700	2.9092	5.1135
CL/F	平均値	989.0	747.8	780.0	722.4
(L/h)	標準偏差	443.81	217.53	157.61	374.01

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.3.1-1）を一部改変

表 2.7.2.2-8　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（反復投与：Day 14）
（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 10 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg/ 食後投与 (n=8)	TAK-385 40 mg/ 食前投与 (n=8)
AUC_{τ}	平均値	14.99	35.76	82.60	100.5
(h*ng/mL)	標準偏差	4.6917	10.775	27.852	44.178
C_{max}	平均値	1.546	3.811	7.996	20.95
(ng/mL)	標準偏差	1.0987	1.8778	3.5102	15.447
t_{max}	中央値	1.50	1.50	1.25	1.00
(h)	最小値, 最大値	0.5, 2.0	0.5, 4.0	0.5, 6.0	0.5, 2.0
$t_{1/2z}$	平均値	21.60	23.70	19.24	24.60
(h)	標準偏差	8.9571	10.942	2.6490	7.4014
CL/F	平均値	722.8	597.8	523.5	498.5
(L/h)	標準偏差	206.69	145.39	135.25	304.52

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.3.1-1）を一部改変

TAK-385 未変化体の累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI）を表 2.7.2.2-9 に示した。

累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI）を Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の C_{max}、AUC 及び $t_{1/2z}$ より算出した結果、本剤 10～40 mg の食後投与では、$R_{ac(AUC)}$及び $R_{ac(Cmax)}$の平均値はそれぞれ約 1.8～2.2 及び約 1.5～2.1 の範囲であった。また、AI(AUC)の平均値は約 1.3～1.6 の範囲であり、その両側 95%信頼区間はいずれも 1 を含まなかった。本剤 40 mg の朝食前投与では、$R_{ac(AUC)}$及び $R_{ac(Cmax)}$の平均値はそれぞれ約 2.2 及び約 1.7 であった。また、AI(AUC)の平均値は約 1.5 であり、その両側 95%信頼区間は 1 を含まなかった。

以上より、本剤の 14 日間の反復投与で体内への蓄積性がみられたがその程度は小さく、TAK-385 未変化体の血漿中濃度は 7 日以内に定常状態に達した。

表 2.7.2.2-9　TAK-385 未変化体の累積係数（R_{ac}）及び蓄積性評価（AI）（反復投与）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

パラメータ	TAK-385 投与量／投与条件	要約統計量						両側 95%信頼区間	
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
$R_{ac(AUC)}$	10 mg/食後投与	9	1.788	0.26560	1.37	1.840	2.25	1.584	1.992
	20 mg/食後投与	9	2.066	0.35317	1.53	2.180	2.56	1.794	2.337
	40 mg/食後投与	8	2.244	0.73146	1.71	1.895	3.81	1.632	2.855
	40 mg/食前投与	8	2.186	0.68550	1.09	2.135	3.53	1.613	2.759
$R_{ac(Cmax)}$	10 mg/食後投与	9	1.509	0.46265	0.894	1.360	2.22	1.154	1.865
	20 mg/食後投与	9	2.092	0.64929	0.876	2.060	3.06	1.593	2.591
	40 mg/食後投与	8	2.121	0.71736	1.21	2.175	3.51	1.522	2.721
	40 mg/食前投与	8	1.742	1.3391	0.614	1.067	3.75	0.6225	2.862
AI(AUC)	10 mg/食後投与	9	1.328	0.27417	0.928	1.370	1.72	1.117	1.539
	20 mg/食後投与	9	1.291	0.36835	0.774	1.270	1.98	1.008	1.575
	40 mg/食後投与	8	1.580	0.58116	1.15	1.405	2.97	1.094	2.066
	40 mg/食前投与	8	1.509	0.41006	0.884	1.385	2.08	1.166	1.852
$AI(t_{1/2z})$	10 mg/食後投与	9	1.787	0.78494	1.07	1.450	3.22	1.183	2.390
	20 mg/食後投与	9	1.390	0.49774	0.766	1.240	2.20	1.008	1.773
	40 mg/食後投与	8	1.553	0.40429	1.09	1.510	2.36	1.215	1.890
	40 mg/食前投与	8	1.671	0.70963	0.870	1.625	3.13	1.078	2.264

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.3.1-1）から引用

$R_{ac(AUC)}$: AUC_τ(Day 14)/AUC_τ(Day 1)

$R_{ac(Cmax)}$: C_{max}(Day 14)/C_{max}(Day 1)

AI(AUC) : AUC_τ(Day 14)/AUC_∞(Day 1)

$AI(t_{1/2z})$: $t_{1/2z}$(Day 14)/$t_{1/2z}$(Day 1)

Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の用量比例性について、べき回帰モデル（$y=A\cdot Dose^B$）により検討した結果を表 2.7.2.2-10 に示した。

Day 1 の C_{max} と投与量の関連性及び AUC_∞ と投与量の関連性について検討したべき回帰モデルの結果から、回帰係数（B）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、Day 1 では C_{max} 及び AUC_∞ でそれぞれ 0.995（[0.724, 1.267]）及び 1.125（[0.878, 1.372]）であり、Day 14 では C_{max} 及び AUC_τ でそれぞれ 1.239（[0.908, 1.570]）及び 1.230（[1.025, 1.436]）であった。

以上より、本剤を 10～40 mg の範囲で食後に投与したとき、Day 1 の C_{max} 及び AUC_∞ では用量比例性がみられたが、Day 14 の C_{max} 及び AUC_τ の増加は用量比をわずかに上回る傾向がみられた。

表 2.7.2.2-10　TAK-385 未変化体の用量比例性評価（反復投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

【Day 1】

従属変数	y=A·Dose^B	点推定値	両側 95%信頼区間		両側 90%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
C_{max} (ng/mL)	A	0.092	0.040	0.208	0.046	0.181
	B	0.995	0.724	1.267	0.770	1.220
AUC_{∞} (h*ng/mL)	A	0.868	0.412	1.831	0.468	1.612
	B	1.125	0.878	1.372	0.921	1.330

【Day 14】

従属変数	y=A·Dose^B	点推定値	両側 95%信頼区間		両側 90%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
C_{max} (ng/mL)	A	0.079	0.029	0.216	0.035	0.182
	B	1.239	0.908	1.570	0.964	1.513
AUC_{τ} (h*ng/mL)	A	0.853	0.459	1.587	0.510	1.428
	B	1.230	1.025	1.436	1.060	1.401

治験総括報告書 Table 11.u、Table 11.v、Table 11.w、Table 11.x（5.3.3.1-1）を一部改変

本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間、食後に反復投与したときの TAK-385 未変化体について、投与 336 時間後までの尿中排泄率の平均値は 1.013%～1.436%と極めて低かった。また、本剤 40 mg を 1 日 1 回 14 日間、食前に反復投与したときの TAK-385 未変化体についても、投与 336 時間後までの尿中排泄率の平均値は 1.886%と極めて低かった。

2）薬力学的作用

本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E_2）、プロゲステロン、成長ホルモン（GH）、プロラクチン（PRL）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）の血清中濃度並びに副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.2.2-5、図 2.7.2.2-6、図 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-8、図 2.7.2.2-9、図 2.7.2.2-10、図 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-12 に示した。これらの濃度は、被験者間の月経周期を合わせた状態で測定した。

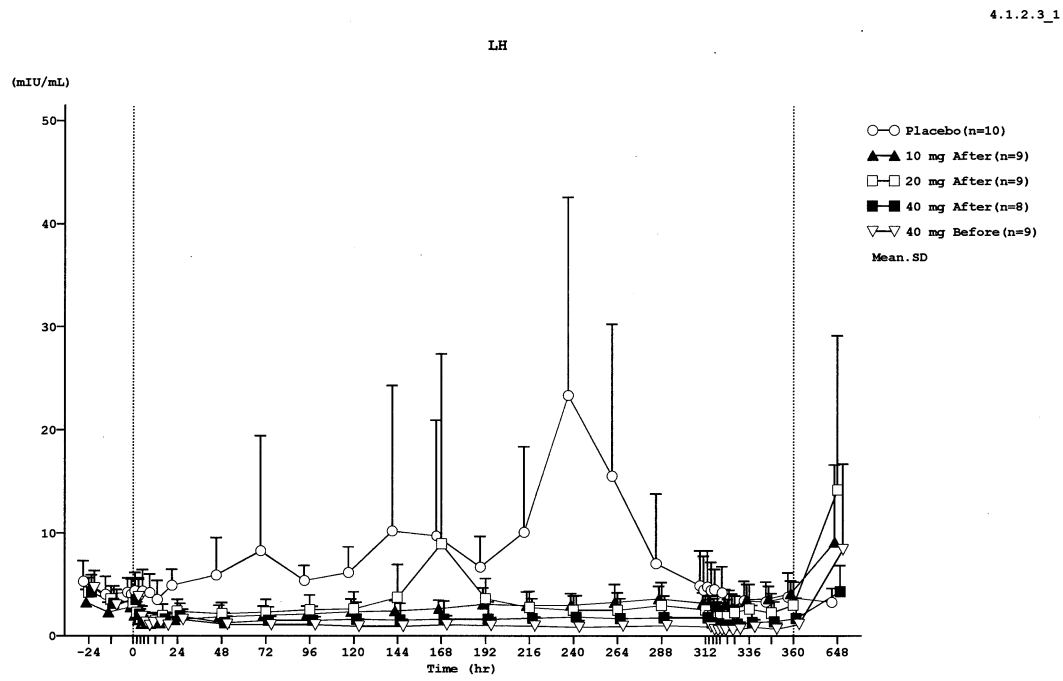
LH の血清中濃度は、本剤 20 mg 群以外の本剤群では投与 1 日以内に低下し、その後もベースライン値よりも低い濃度で推移し、その濃度はプラセボ群と比較して低かった。本剤 20 mg 群の 1 例では、投与 168 時間付近で LH の血清中濃度の急激な上昇がみられた。

FSH の血清中濃度は、本剤 40 mg 群では、食後投与及び食前投与のいずれでも、投与 1 日以内に低下し、その後も治験期間中はベースライン値よりも低く推移した。

E_2 の血清中濃度は、本剤 20 mg 群以外の本剤群では、投与 1 日以内に低下し、その後も治験期間中はベースライン値よりも低く推移した。本剤 20 mg 群の 1 例では、投与 96～168 時間で E_2 の血清中濃度は抑制されなかった。本剤 40 mg 群では、食後投与及び食前投与のいずれも、E_2 の血清中濃度は閉経期の水準よりも低かった。

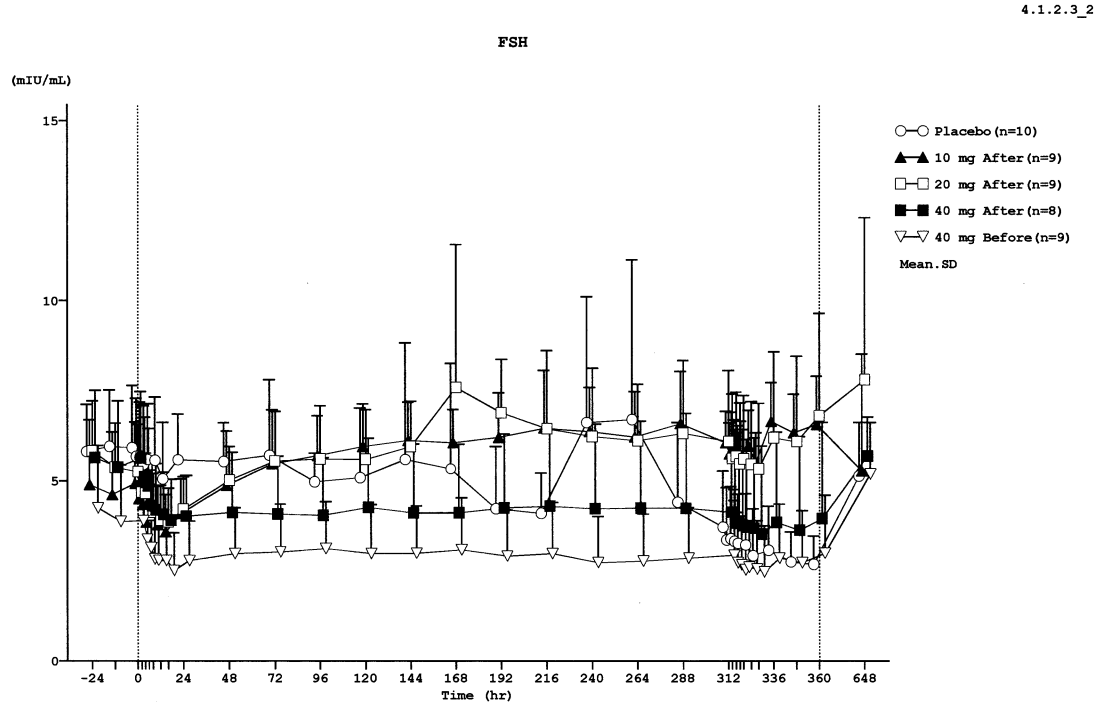
プロゲステロンの血清中濃度は、本剤群ではプラセボ群と比較して低かった。

GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度は、本剤投与による影響はみられなかった。



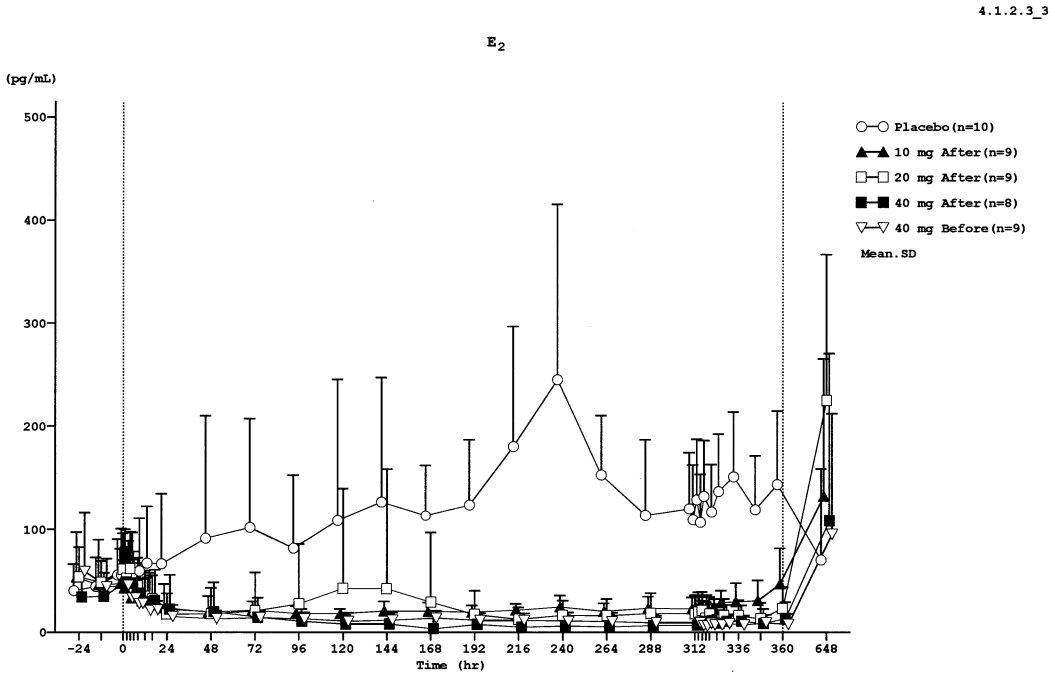
治験総括報告書 Figure 11.dd（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-5　LH の血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）



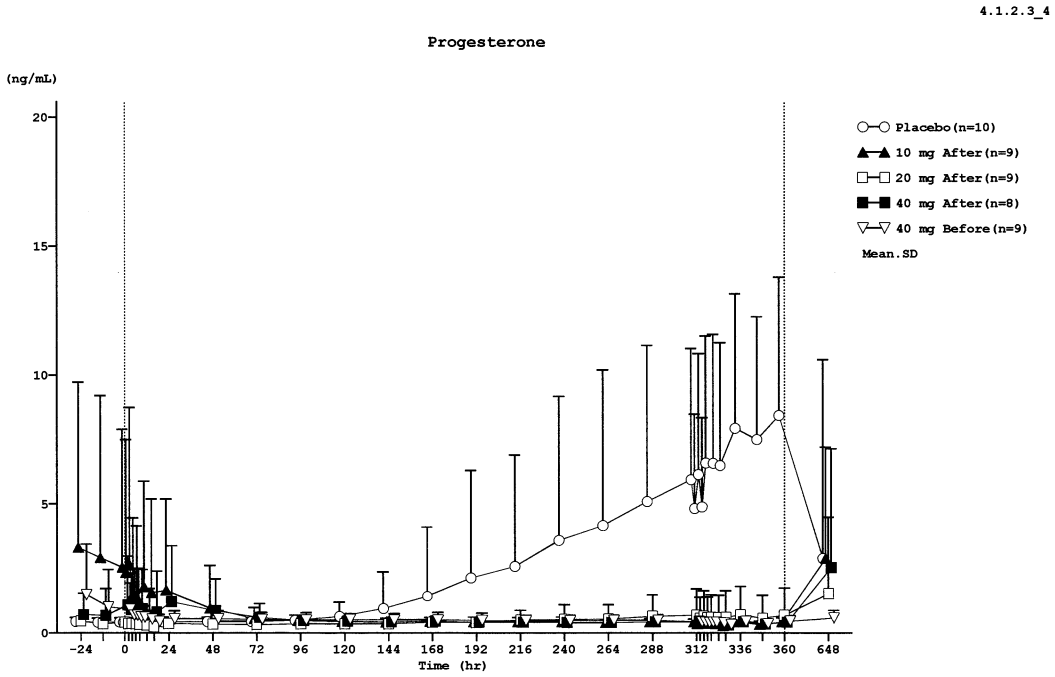
治験総括報告書 Figure 11.ee（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-6　FSH の血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）



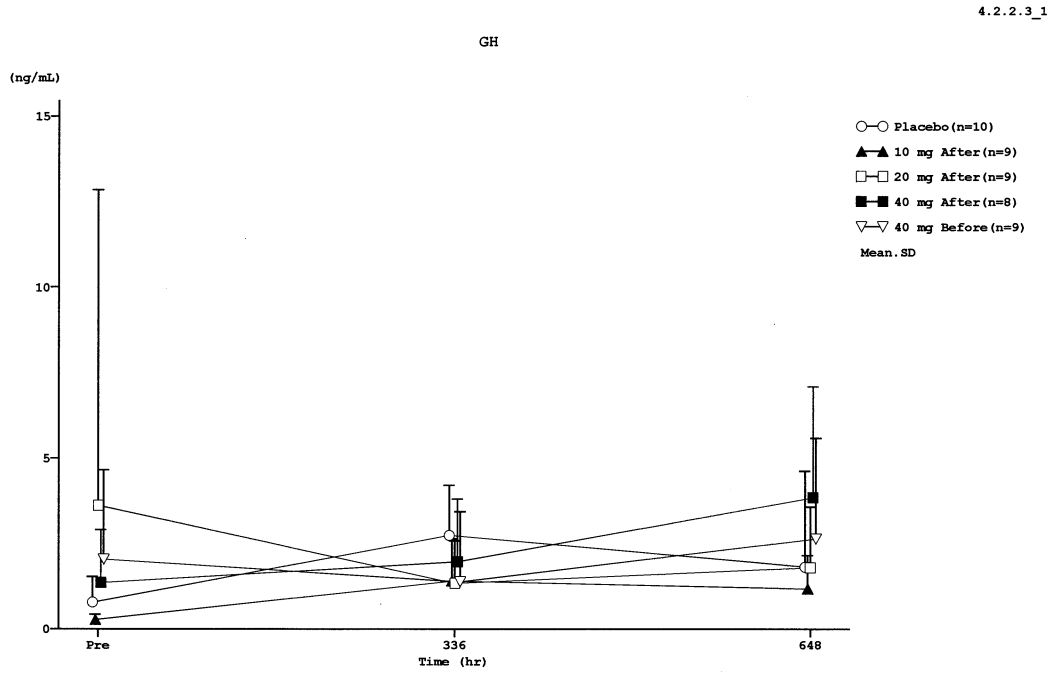
治験総括報告書 Figure 11.ff（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-7　E_2 の血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）



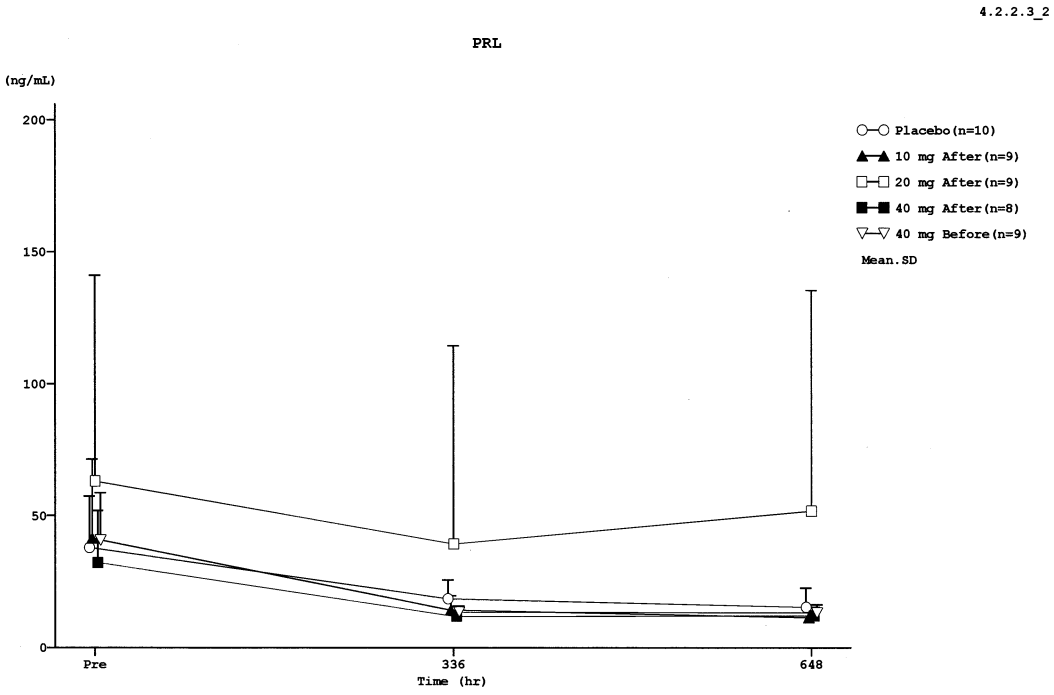
治験総括報告書 Figure 11.gg（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-8　プロゲステロンの血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）



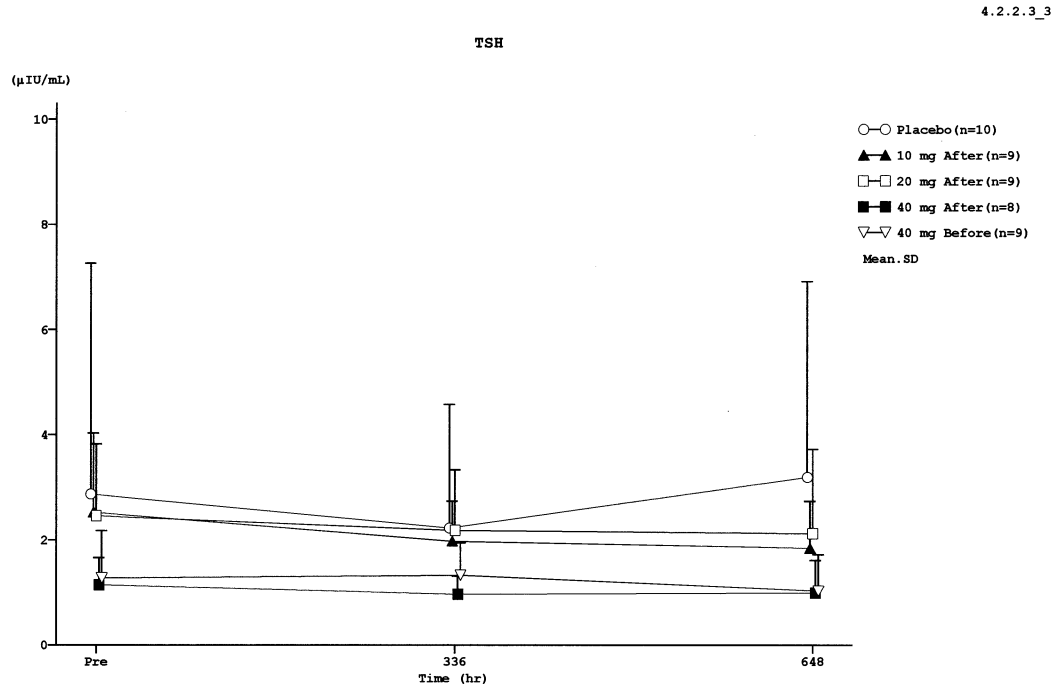
治験総括報告書 Figure 11.hh（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-9　GH の血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）



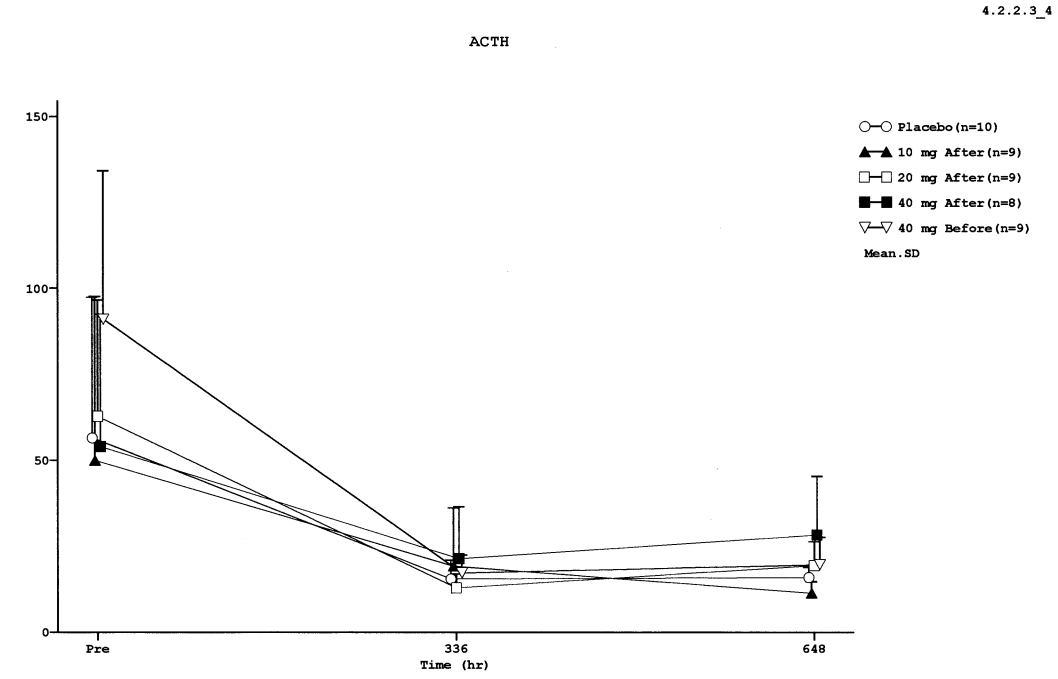
治験総括報告書 Figure 11.ii（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-10　PRL の血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）



治験総括報告書 Figure 11.jj（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-11　TSH の血清中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

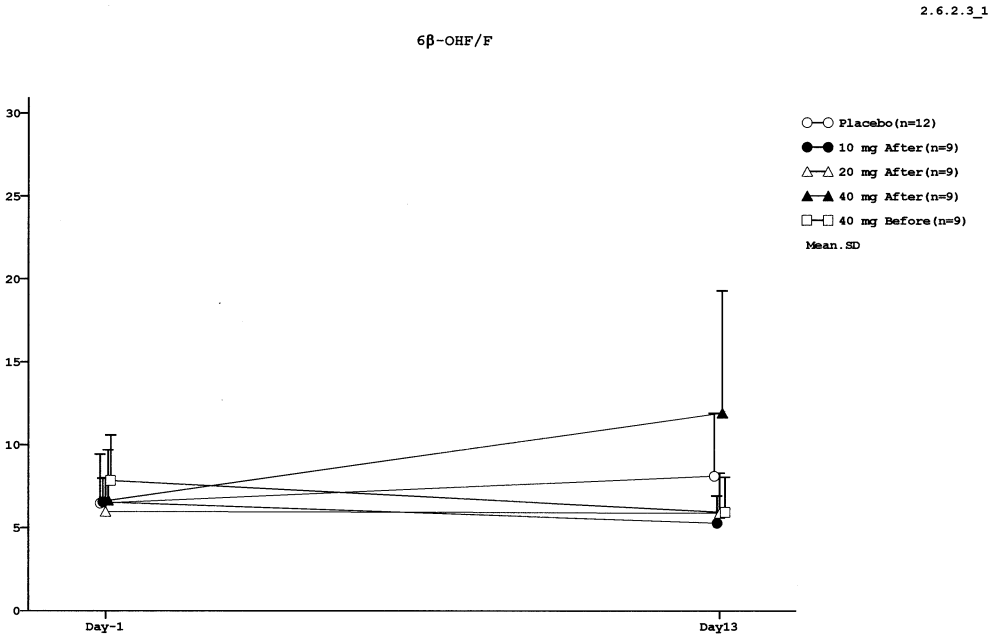


治験総括報告書 Figure 11.kk（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-12　ACTH の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬力学的データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

本剤を反復投与したときの尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比の推移を図 2.7.2.2-13 に、ベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-11 に示した。

本剤 10 及び 20 mg 食後投与並びに本剤 40 mg 食前投与では、尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比がベースラインから低下する傾向がみられたが、本剤 40 mg 食後投与ではベースラインから大きく上昇した。



治験総括報告書 Section 16.1.9_2.6.2.3_1（5.3.3.1-1）から引用

図 2.7.2.2-13　尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比の推移（平均値・標準偏差）（安全性データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

表 2.7.2.2-11　尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比のベースラインからの変化量（安全性データの解析対象集団）（CPH-001 試験）

	プラセボ (n=12)	TAK-385 10 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 20 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg/ 食後投与 (n=9)	TAK-385 40 mg/ 食前投与 (n=9)
ベースライン（Day -1）（実測値）					
平均値	6.5012	6.5556	5.9813	6.6467	7.8579
標準偏差	2.94162	1.43785	2.04020	3.05440	2.73416
中央値	6.5080	6.6410	5.2840	7.1390	7.0650
Day 13（実測値）					
平均値	8.1321	5.3094	5.8962	11.9289[1)]	5.9397
標準偏差	3.76712	1.62564	2.41963	7.35985[1)]	2.12220
中央値	7.4505	5.3470	4.8820	11.1600[1)]	5.4490
Day 13（ベースラインからの変化量）					
平均値	1.6309	-1.2461	-0.0851	5.1245[1)]	-1.9182
標準偏差	3.56553	1.21551	0.87840	5.19533[1)]	1.29318
中央値	0.9995	-1.2940	-0.2260	5.0700[1)]	-2.1320

治験総括報告書 Table 12.o、Section 16.1.9_2.6.2.1（5.3.3.1-1）を一部改変
1)　n=8

（2）第 1 相単回・反復投与試験／海外（101 試験）

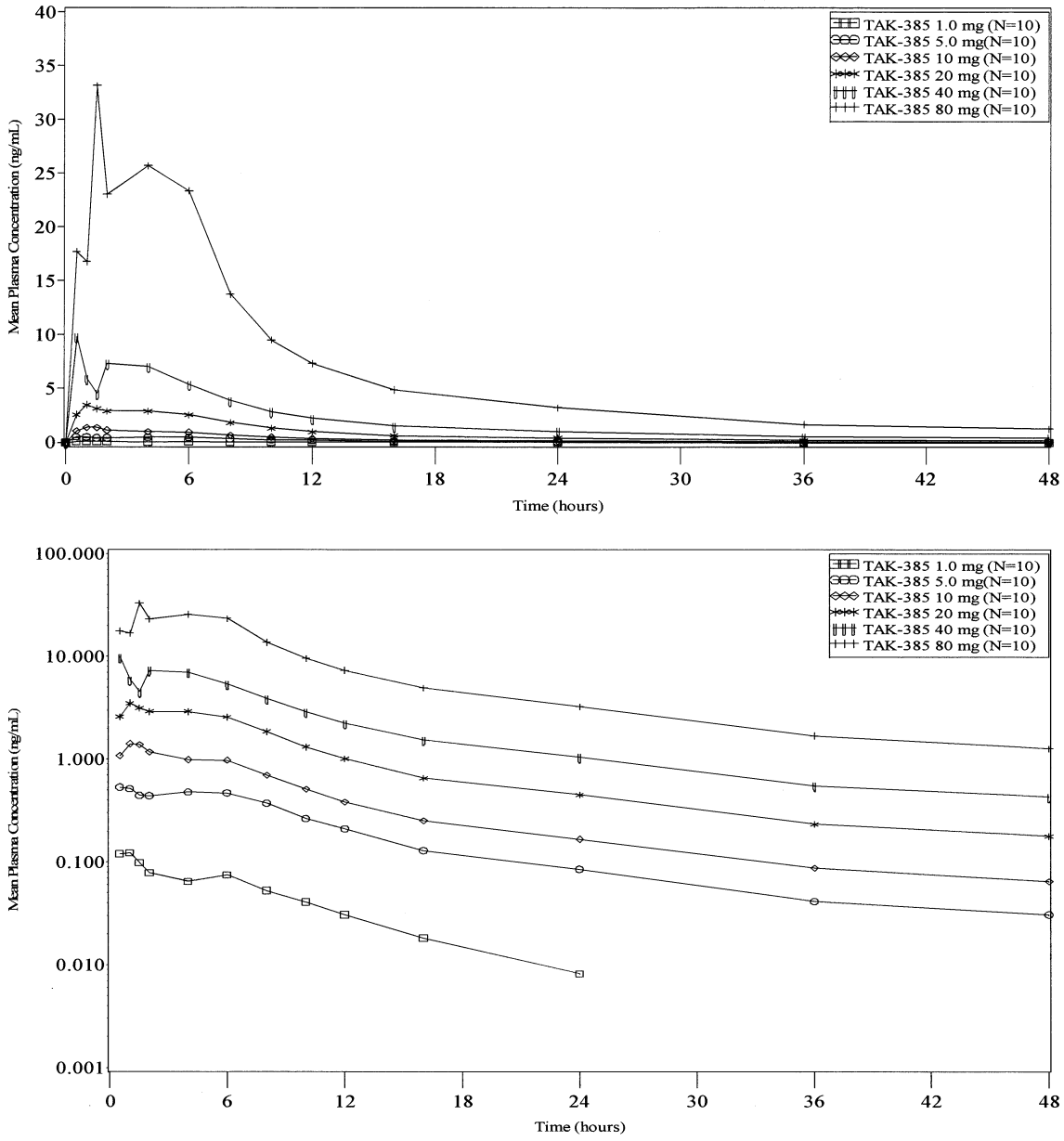
：添付資料番号 5.3.3.1-4（参考）

閉経前健康成人女性 120 例を対象に、本剤を単回投与及び反復投与したときの薬物動態及び薬力学的作用を無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、逐次パネル、用量漸増試験により検討した。さらに、本剤 40 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を 2×2 クロスオーバーにより検討した。

1）薬物動態

本剤 1、5、10、20、40 又は 80 mg を絶食下で単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-14 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-12 に示した。

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC の平均値は投与量の増加に応じて増加した。また、本剤 80 mg 投与時の C_{max} の変動係数（CV）%は 129.7%であり、個体間変動は中程度から高度であった。t_{max} の中央値は本剤 1～40 mg 投与時で 0.78～1.75 時間の範囲であったが、本剤 80 mg 投与時では 4 時間であった。いずれの被験者も、t_{max} は 6 時間以内であった。本剤 5～80 mg 投与時の $t_{1/2z}$ の平均値は、約 14～16 時間であった。本剤 1 mg 投与時の $t_{1/2z}$ の平均値は約 6 時間とその他の投与量と比較して短かったが、血漿中濃度が投与 36 時間後までに定量下限未満となったためと考えられた。CL/F 及び V_z/F は投与量の増加に応じて減少した。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-4）から引用
上：線形目盛、下：片対数目盛

図 2.7.2.2-14　TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移（単回投与）（101 試験）

表 2.7.2.2-12　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（単回投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（101 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 1 mg コホート 1 (n=10)	TAK-385 5 mg コホート 2 (n=10)	TAK-385 10 mg コホート 3 (n=10)	TAK-385 20 mg コホート 4 (n=10)	TAK-385 40 mg コホート 5 (n=10)	TAK-385 80 mg コホート 6 (n=10)
AUC_{last}	平均値	0.95	7.40	15.5	41.0	93.4	319.3
(h*ng/mL)	CV%	33.1	34.8	25.6	51.2	46.3	69.2
AUC_{∞}	平均値	1.07	8.05	17.0	45.2	103.7	348.1
(h*ng/mL)	CV%	31.7	34.5	23.5	51.1	46.2	68.4
C_{max}	平均値	0.14	0.61	1.90	4.45	11.4	51.4
(ng/mL)	CV%	43.8	35.8	59.7	63.4	67.6	129.7
t_{max}	中央値	0.78	0.99	1.02	1.75	1.50	4.00
(h)	最小値	0.50	0.48	0.50	0.50	0.48	0.48
	最大値	1.50	6.00	6.00	4.00	4.00	6.00
$t_{1/2z}$	平均値	6.32	14.5	15.6	16.1	16.1	15.8
(h)	CV%	24.2	9.80	16.2	5.26	16.6	11.1
CL/F	平均値	1001.8	705.7	637.7	702.2	475.6	342.6
(L/h)	CV%	25.1	40.1	37.3	106.2	48.6	62.0
V_z/F	平均値	8790.4	14949.1	14997.6	16301.1	10699.4	7870.3
(L)	CV%	20.3	45.5	59.7	107.0	42.2	62.5
CL_R	平均値	8.35	5.82	7.05	6.43	5.71	6.59
(L/h)	標準偏差	1.95	0.60	0.86	1.11	1.45	1.95
$f_{e,48}$	平均値	0.86	0.93	1.21	1.41	1.47	2.61
(%)	標準偏差	0.18	0.30	0.37	0.72	0.83	1.58

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.1-4）を一部改変

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} の用量比例性について、べき回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.2.2-13 に示した。

本剤 1～80 mg を単回投与したとき、TAK-385 未変化体の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} は、用量比をわずかに上回る増加を示した。

表 2.7.2.2-13　TAK-385 未変化体の用量比例性評価（単回投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（101 試験）

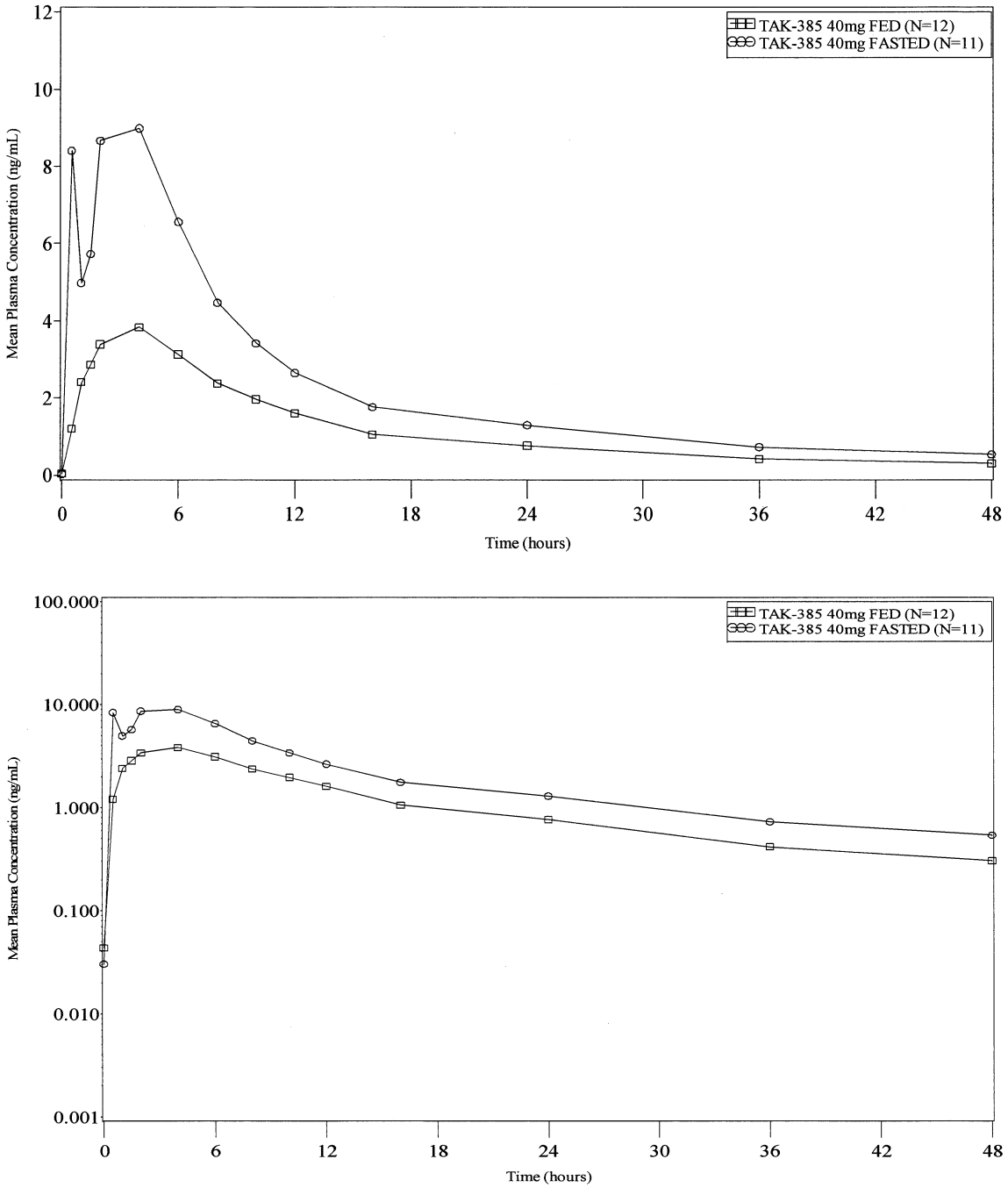
		切片		傾き		
パラメータ（単位）	n	点推定値	p 値	点推定値	90%信頼区間	p 値 [1)]
C_{max} (ng/mL)	60	-2.287	<0.001	1.241	(1.137, 1.344)	<0.001
AUC_{last} (h*ng/mL)	60	-0.143	0.271	1.264	(1.189, 1.339)	<0.001
AUC_{∞} (h*ng/mL)	60	-0.029	0.821	1.259	(1.184, 1.333)	<0.001

治験総括報告書 Table 15.2.3（5.3.3.1-4）から引用
投与量の自然対数変換値に対するパラメータの自然対数変換値の回帰分析を実施した〔例：$\ln(C_{max})=\ln(a)+b*\ln(Dose)$〕。
1)　傾き=1 の検定

本剤 40 mg を絶食下又は食後にそれぞれ単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-15 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-14 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果を表 2.7.2.2-15 に示した。

絶食下投与と比較して食後投与では、C_{max} 及び AUC の調整済み平均値はそれぞれ約 60% 及び 45%低かった。$t_{1/2z}$ は食後投与と絶食下投与で同程度であったが、t_{max} の中央値は絶食下投与と比較して食後投与で約 1 時間短かった。TAK-385 未変化体の尿中排泄量は、いずれの

条件下でも投与量と比較して低かったが、CL/F 及び V_z/F は絶食下投与と比較して食後投与で高かった。CL_R は絶食下投与と食後投与で同程度であった。



治験総括報告書 Figure 11.b（5.3.3.1-4）から引用
上：線形目盛、下：片対数目盛

図 2.7.2.2-15　TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移（食事の影響）（101 試験）

表 2.7.2.2-14　TAK-385 未変化体の血漿中及び尿中薬物動態学的パラメータ
（食事の影響）（薬物動態データの解析対象集団）（101 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 40 mg（食後投与）(n=12)	TAK-385 40 mg（絶食下投与）(n=11)
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	55.8	110.8
	CV%	38.9	62.7
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	63.4	125.3
	CV%	40.0	63.9
C_{max} (ng/mL)	平均値	4.59	13.9
	CV%	37.0	86.6
t_{max} (h)	中央値	3.01	3.98
	最小値	1.00	0.50
	最大値	6.00	6.03
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	17.0	17.7
	CV%	13.1	17.0
CL/F (L/h)	平均値	739.7	445.4
	CV%	42.7	58.5
V_z/F (L)	平均値	17932.0	11042.3
	CV%	43.0	57.5
CL_R (L/h)	平均値	6.10	6.76
	標準偏差	2.28	2.66
$f_{e,48}$ (%)	平均値	0.92	1.96
	標準偏差	0.39	1.25

治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.1-4）から引用

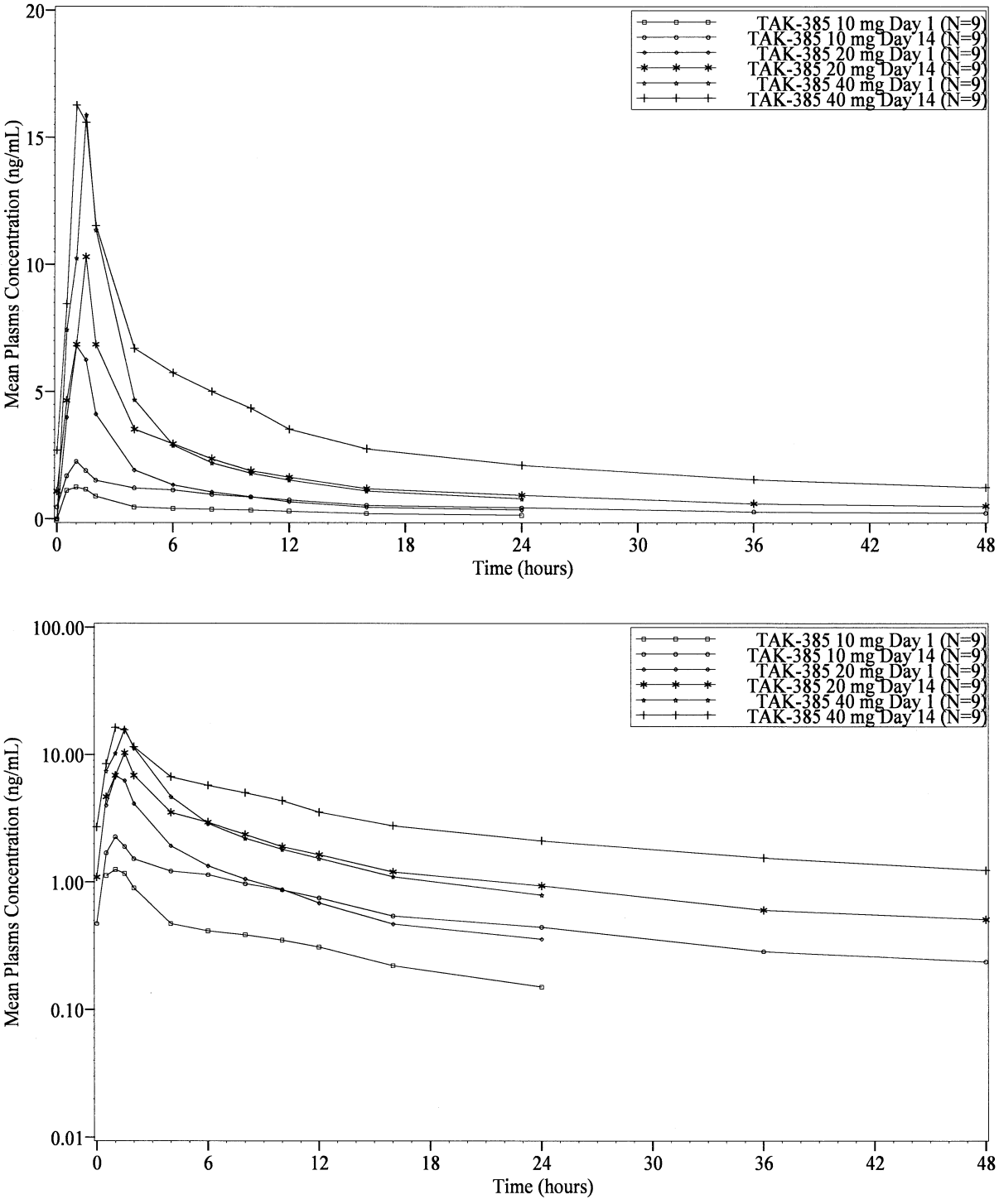
表 2.7.2.2-15　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす食事の影響
（薬物動態データの解析対象集団）（101 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値 TAK-385 40 mg 食後投与 (n=12)	調整済み幾何平均値 TAK-385 40 mg 絶食下投与 (n=11)	比（%）（食後／絶食下）	比の両側 90%信頼区間
AUC_{last} (h*ng/mL)	51.833	93.825	55.25	(43.30, 70.49)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	58.674	105.738	55.49	(43.23, 71.22)
C_{max} (ng/mL)	4.28896	10.47153	40.96	(25.78, 65.08)

治験総括報告書 Table 11.c、Table 15.2.4（5.3.3.1-4）から引用

本剤 10、20 又は 40 mg を絶食下で 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの、Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-16 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-16 に示した。

TAK-385 未変化体の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{τ} は、投与量の増加に応じて増加した。また、TAK-385 20 mg の Day 1 の C_{max} の CV%は 91.0%であり、個体間変動は中程度から高度であった。C_{max} 及び AUC の平均値は、いずれの投与量でも Day 1 と比較して Day 14 で高かった。反復投与による蓄積性を検討した結果、AUC_{τ} の Day 1 に対する Day 14 の比は 202.26%であった。t_{max} の中央値は 1～1.48 時間の範囲であり、投与量又は投与期間（Day 1 から Day 14）による変化はみられなかった。いずれの被験者でも、t_{max} は約 2 時間以内であった。投与量の増加及び投与期間（Day 1 から Day 14）に伴い、CL/F 及び V_z/F は減少した。TAK-385 未変化体の尿中排泄量は投与量に対して低かった（投与量の 2%未満）。CL_R はいずれの投与量でも同程度であり、また Day 1 と Day 14 で同程度であった。



治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.1-4）から引用
上：線形目盛、下：片対数目盛

図 2.7.2.2-16　Day 1 及び Day 14 の TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移（反復投与）（101 試験）

表 2.7.2.2-16　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（反復投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（101 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 10 mg 1 日 1 回 コホート 8 (n=9)		TAK-385 20 mg 1 日 1 回 コホート 9 (n=9)		TAK-385 40 mg 1 日 1 回 コホート 10 (n=9)	
Day		1	14	1	14	1	14
AUC_τ	平均値	9.00	20.6	30.4	57.1	68.6	114.5
(h*ng/mL)	CV%	35.3	37.4	73.6	48.3	42.4	26.6
C_{max}	平均値	1.39	2.35	8.09	10.8	17.8	19.3
(ng/mL)	CV%	30.9	45.6	91.0	86.8	47.4	45.1
C_{min}	平均値	nc	0.43	nc	0.95	nc	2.38
(ng/mL)	CV%		39.8		32.9		27.3
t_{max}	中央値	1.00	0.98	1.00	1.48	1.48	1.00
(h)	最小値, 最大値	0.48, 2.00	0.48, 2.02	0.50, 2.00	0.50, 2.00	0.48, 2.00	0.48, 1.48
CL/F	平均値	1244.5	569.7	959.7	436.3	697.6	373.4
(L/h)	CV%	36.6	48.5	54.8	54.4	46.3	28.1
V_z/F	平均値	9626.8	5041.8	6442.1	3618.3	4486.4	3086.5
(L)	CV%	33.4	46.8	64.9	66.3	50.1	33.0

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.1-4）を一部改変
nc：算出せず、τ：24 時間

TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_∞ の用量比例性について、べき回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.2.2-17 に示した。

本剤 10～40 mg を反復投与したとき、TAK-385 未変化体の C_{max}、C_{min} 及び AUC_τ は、用量比を上回る増加を示した。

表 2.7.2.2-17　TAK-385 未変化体の用量比例性評価（反復投与）
（薬物動態データの解析対象集団）（101 試験）

		切片		傾き		
パラメータ（単位）	n	点推定値	p 値	点推定値	90%信頼区間	p 値 [1)]
C_{max} (ng/mL)	27	-2.639	<0.001	1.510	(1.127, 1.892)	0.032
C_{min} (ng/mL)	27	-3.883	<0.001	1.274	(1.058, 1.490)	0.040
AUC_τ (h*ng/mL)	27	0.075	0.860	1.266	(1.030, 1.502)	0.066

治験総括報告書 Table 15.2.3（5.3.3.1-4）から引用
τ：24 時間
投与量の自然対数変換値に対するパラメータの自然対数変換値の回帰分析を実施した〔例：$\ln(C_{max})=\ln(a)+b*\ln(Dose)$〕。
1)　傾き=1 の検定

2）薬力学的作用

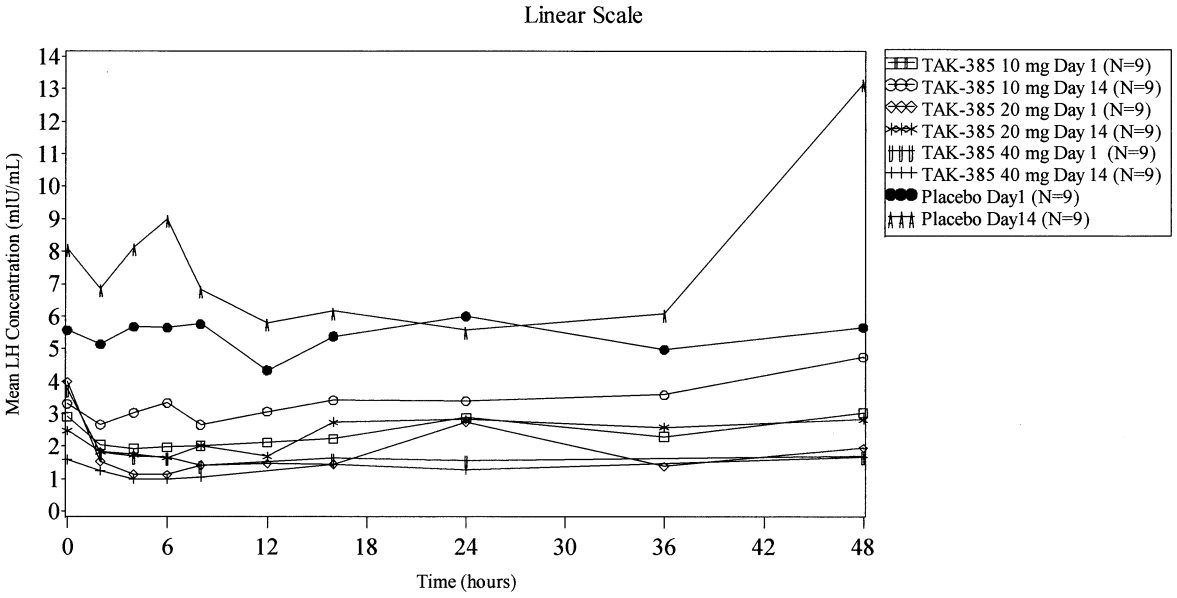
本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの LH、FSH、E_2、プロゲステロン、GH、PRL 及び TSH の血清中濃度、並びに ACTH の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-17、図 2.7.2.2-18、図 2.7.2.2-19、図 2.7.2.2-20、図 2.7.2.2-21、図 2.7.2.2-22、図 2.7.2.2-23 及び図 2.7.2.2-24 に示した。また、尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比も算出した。これらの濃度は、被験者間の月経周期を合わせた状態で測定した。

本剤を反復投与したとき、E_2、LH 及び FSH の血清中濃度の抑制がみられた。また、プラセボ群では月経周期の中期から後期に予想される E_2 の血清中濃度の上昇が Day 14 にみられたが、本剤群ではみられなかった。さらに、プラセボ群では月経周期中期（Day 8～Day 12）

に LH 及び FSH のピークがみられたが、本剤 40 mg 群ではみられなかった。同様に、排卵後に予想されるプロゲステロンの増加が、プラセボ群では Day 14 にみられたが、本剤群ではみられなかったことから、本剤群では、排卵がなかったことが示唆された。

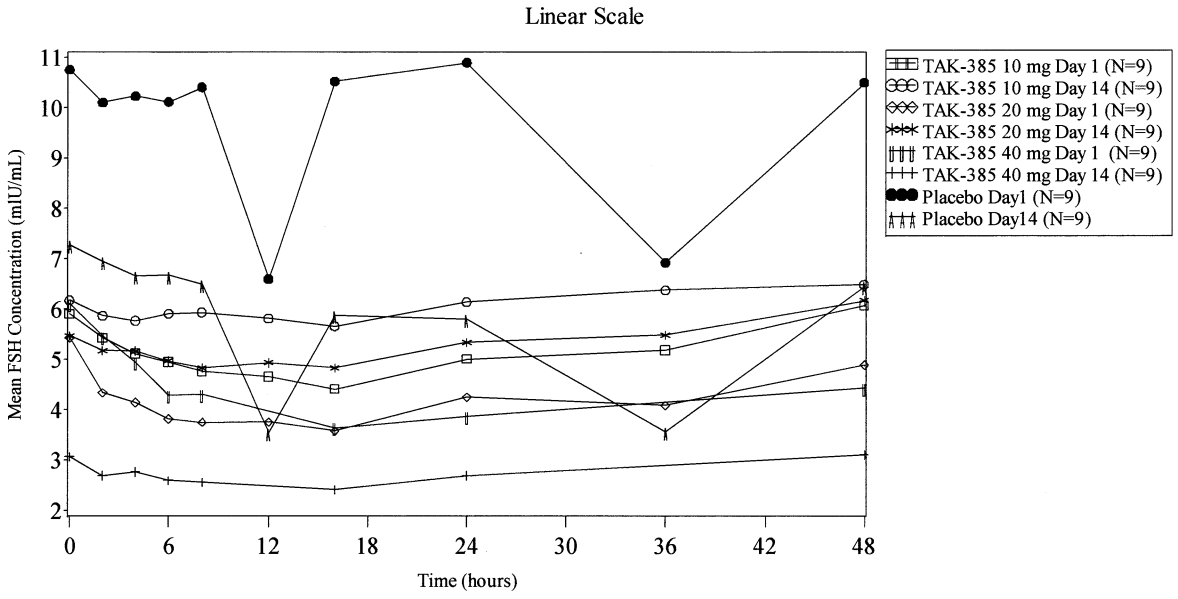
GH、PRL 及び TSH の血清中濃度、並びに ACTH の血漿中濃度について、本剤投与の明らかな影響はなかった。

尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比について、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。



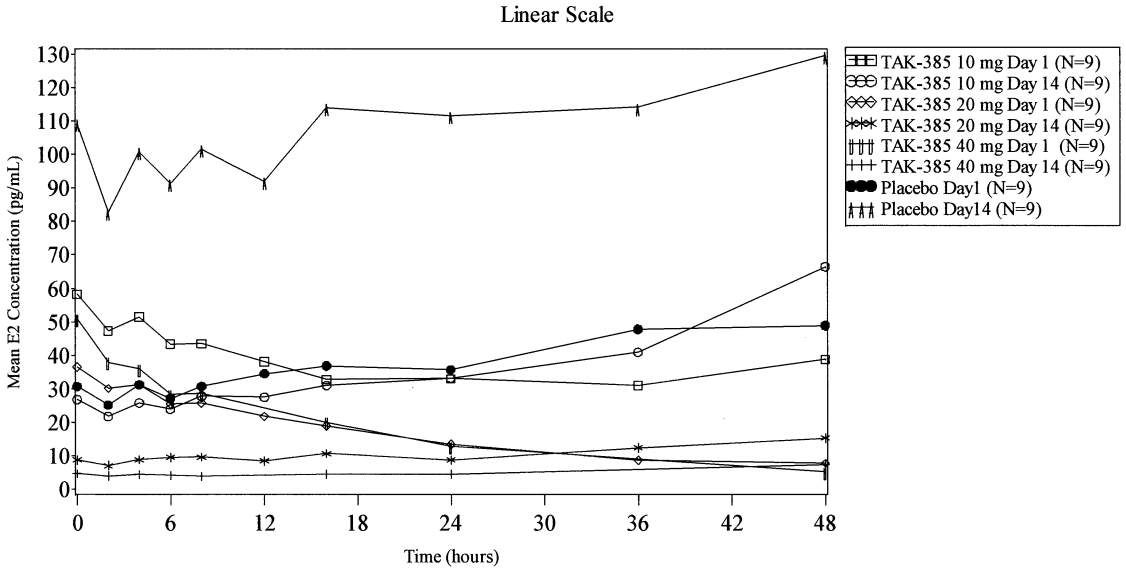
治験総括報告書 Figure 11.i（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-17　LH の血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



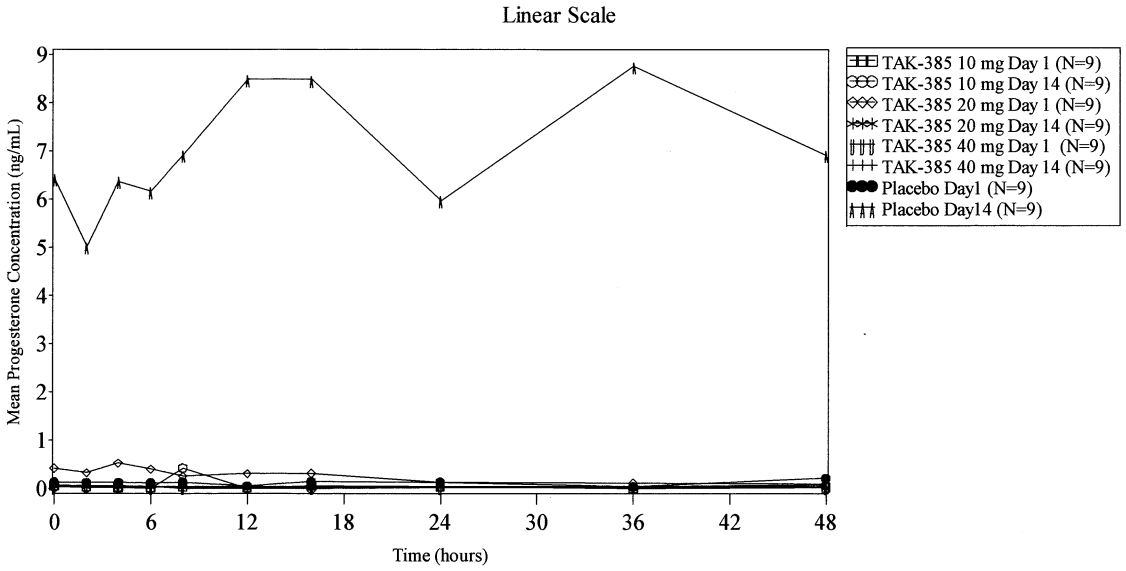
治験総括報告書 Figure 11.k（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-18　FSH の血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



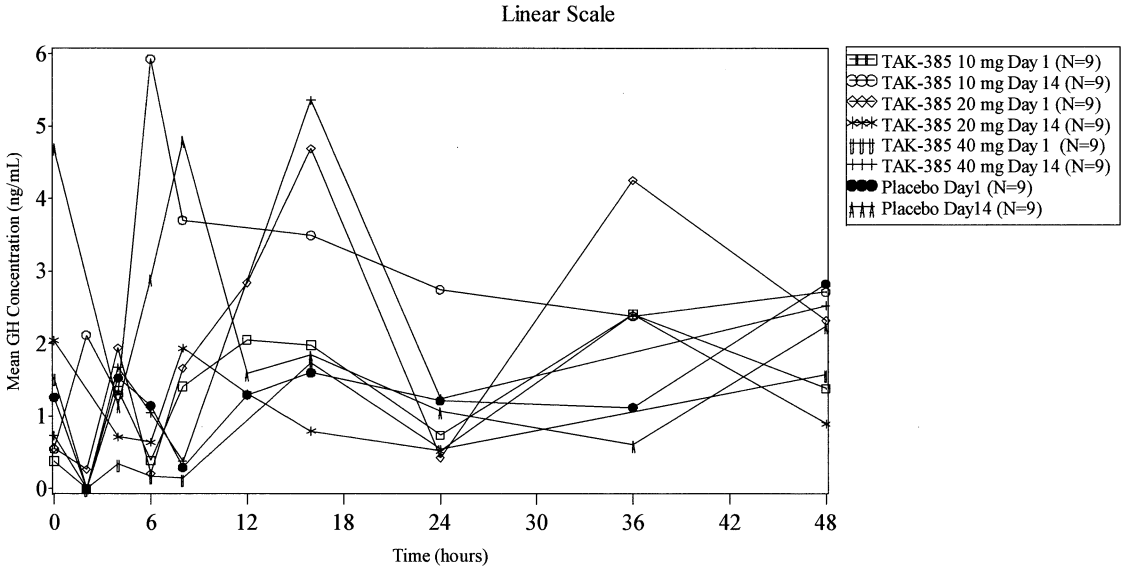
治験総括報告書 Figure 11.g（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-19　E_2 の血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



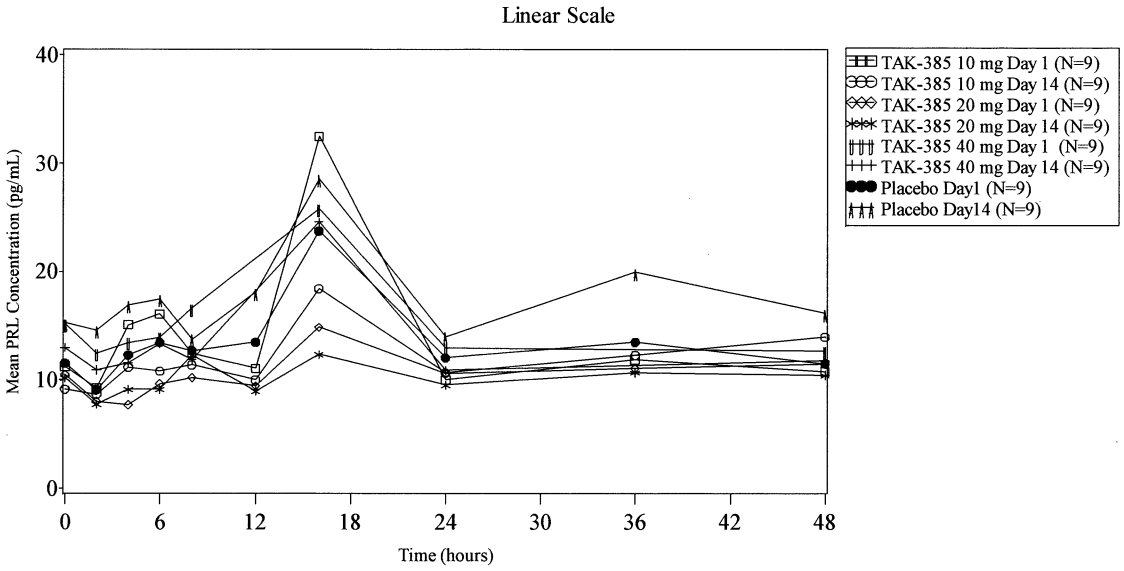
治験総括報告書 Figure 11.l（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-20　プロゲステロンの血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



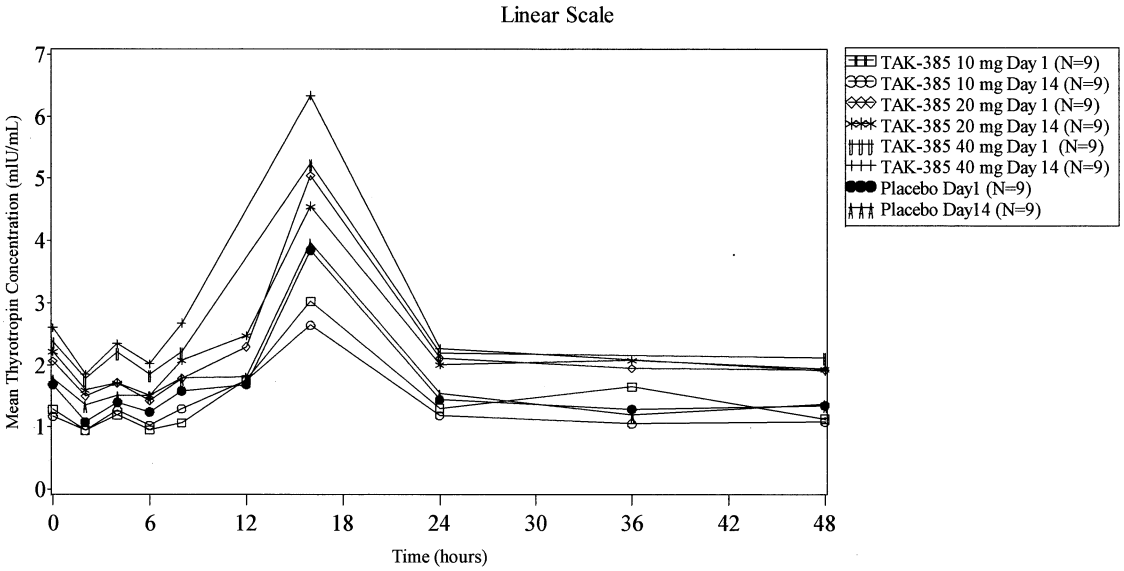
治験総括報告書 Figure 11.m（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-21　GH の血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



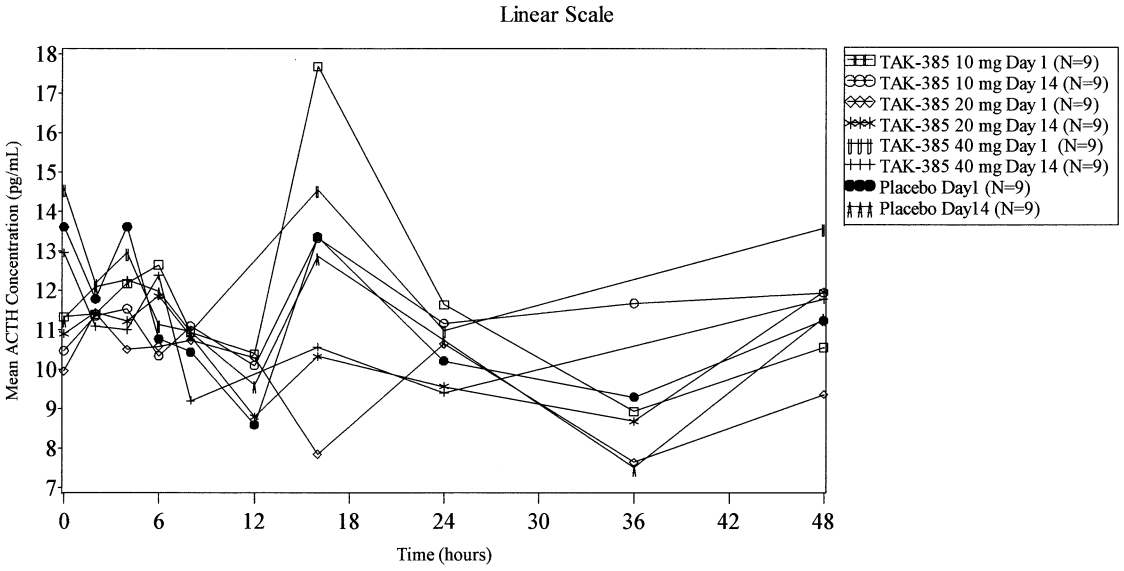
治験総括報告書 Figure 11.n（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-22　PRL の血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



治験総括報告書 Figure 11.o（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-23　TSH の血清中濃度推移（平均値）（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）



治験総括報告書 Figure 11.p（5.3.3.1-4）から引用

図 2.7.2.2-24　ACTH の血漿中濃度推移（平均値）
（薬力学的データの解析対象集団）（101 試験）

（3）吸収・分布・代謝・排泄試験／海外（1009 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-3（評価）

1）マスバランス／TAK-385 単回経口投与後の吸収、分布、代謝及び排泄（パート 1）

健康成人男性 6 例を対象に、[^{14}C]-TAK-385 80 mg〔4.7 MBq（127 μCi）以下の放射能を含む〕を単回経口投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄（マスバランス、薬物動態及び代謝を含む）を非盲検試験により検討した。

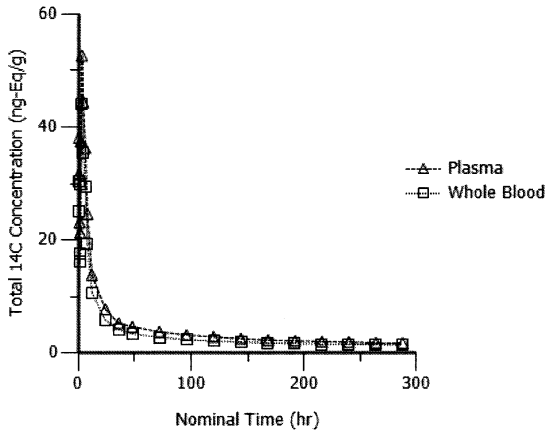
[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液を絶食下で単回経口投与したときの、血漿中及び全血中の総放射能推移を図 2.7.2.2-25 に、TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-26 に、総放射能及び TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-18 に示した。

[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液を経口投与したとき、血漿中及び全血中放射能の吸収に複数のピークがみられ、t_{max} の中央値は 0.25～4.0 時間の範囲であった。その後、血漿中及び全血中放射能は多相性に低下し、半減期の平均値は血漿中放射能で 226 時間及び全血中放射能で 285 時間（約 12 日間）であった。半減期の個体間変動の程度は小さく、CV%は血漿中放射能で 9.7%、全血中放射能で 12%であった。血漿中及び全血中放射能の C_{max} の平均値はそれぞれ 62.8 及び 50.0 ng*eq/mL、AUC_{288} の平均値はそれぞれ 1259.0 及び 978.3 h*ng*eq/mL であった。個体間変動は中程度で、C_{max} 及び AUC_{288} の CV%は血漿中放射能でそれぞれ 55%及び 28%、全血中放射能でそれぞれ 48%及び 29%であった。血漿中放射能に対する全血中放射能の比の平均値（CV%）は 0.78（8%）と、血漿中放射能と比較して全血中放射能は低く、血球中への[^{14}C]-TAK-385 の分布は限定されていることが示唆された。

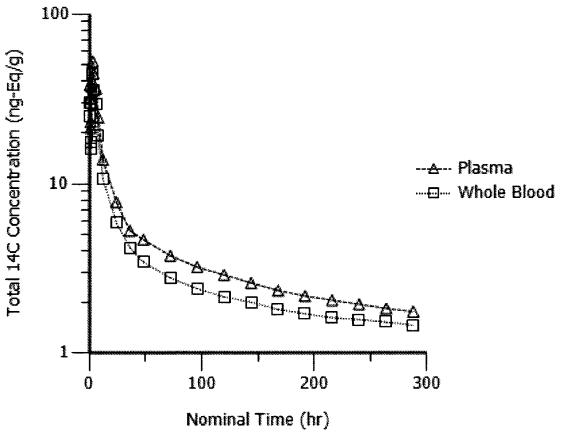
TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、C_{max} 及び AUC_{168} の平均値は、それぞれ 51.0 ng/mL 及び 373.0 h*ng/mL であり、個体間変動は中程度で CV%はそれぞれ 57%及び 32%であった。TAK-385 未変化体の血漿中濃度の半減期の平均値は 61 時間（約 2.5 日）と総放射能の半減期

より短く、総放射能と比較して TAK-385 未変化体は急速に血漿中から消失することが示された。

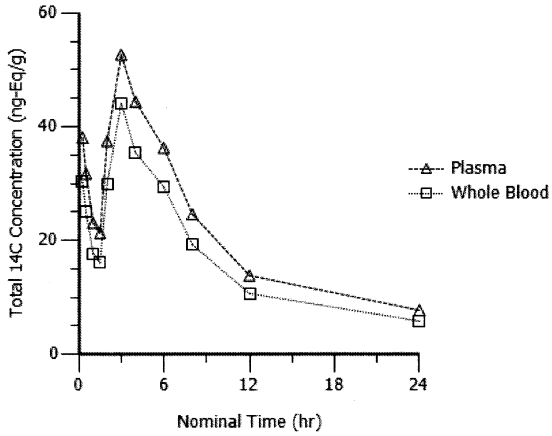
(A) Linear – Up to 288 Hours Postdose



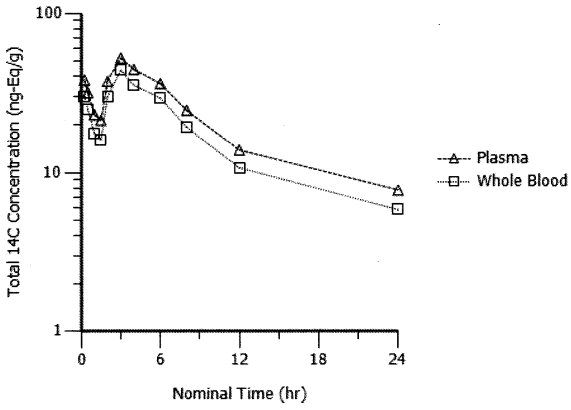
(B) Log-Linear - Up to 288 Hours Postdose



(C) Linear – Up to 24 Hours Postdose



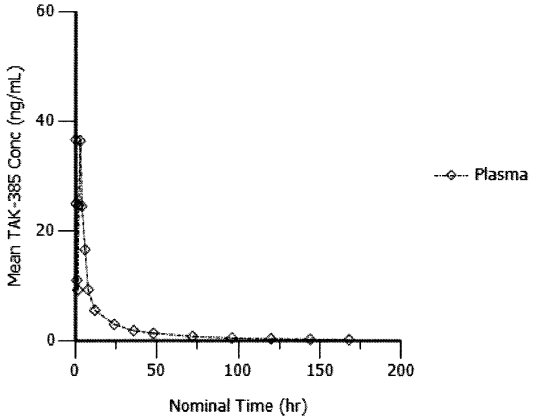
(D) Log-Linear – Up to 24 Hours Postdose



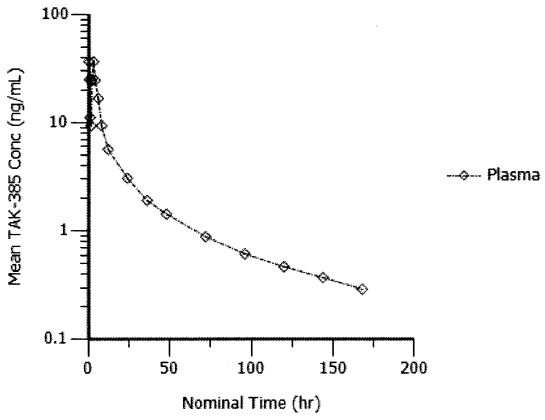
治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-3）から引用
注：比放射能=2934840 dpm/mg （塩形態）；変換係数=0.341 ng/dpm。全血と血漿の密度を 1 g/mL と仮定した。

図 2.7.2.2-25　血漿中及び全血中の総放射能推移（平均値）（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

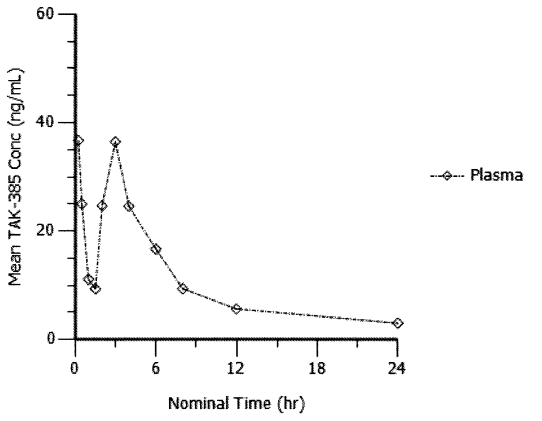
(A) Linear – Up to 168 Hours Postdose



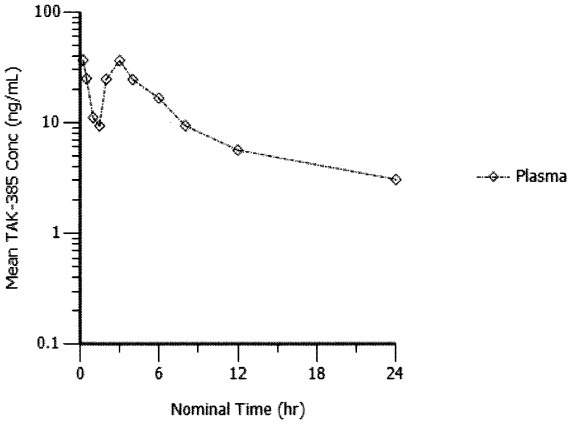
(B) Log-Linear – Up to 168 Hours Postdose



(C) Linear - Up to 24 Hours Postdose



(D) Log-linear - Up to 24 Hours Postdose



治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.2.2-26　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）
（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

表 2.7.2.2-18　総放射能と TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

	t_{max} (h) [1] (n=6)	C_{max} (ng/mL) [2] (n=6)	AUC_{168} (h*ng/mL) [3] (n=6)	AUC_{288} (h*ng/mL) [3] (n=6)	AUC_{∞} (h*ng/mL) [3] (n=6)	$t_{1/2z}$ (h) (n=6)	V_z/F (L) (n=6)	CL/F (L/h) (n=6)
血漿中総放射能								
平均値	2.00	62.8	1017.8	1259.0	1824.2	226.2	-	-
CV%	0.25, 4.00	55	28	28	26	9.7	-	-
全血中総放射能								
平均値	2.00	50.0	785.0	978.3	1570.1	285.4	-	-
CV%	0.25, 4.00	48	29	29	27	12	-	-
血漿中 TAK-385 未変化体								
平均値	1.25	51.0	373.0	-	399.0	60.8	18878.7	218.2
CV%	0.25, 4.00	57	32	-	32	11	27	31

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.1-3）を一部改変

CV%：変動係数

-：算出せず。AUC_{288}：0 時間から 288 時間までの AUC

1) t_{max} は、中央値（最小値, 最大値）を示した。

2) 総放射能の C_{max} の単位は ng*eq/mL

3) 総放射能の AUC_{168}、AUC_{288} 及び AUC_{∞} の単位は h*ng*eq/mL

[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与後 288 時間までの投与放射能の累積回収率を表 2.7.2.2-19 に示した。

投与 12 日後までの、投与放射能の排泄物中（尿+糞便中）での累積回収率の平均値（標準偏差）は 87.1（6.2）%（78.9%～95.3%の範囲）であった。回収率は 90%に到達しなかったが、Day 12 の測定の結果、1 日の排泄物中（尿+糞便中）の回収率が投与量の 1%未満となった。放射能の糞便中及び尿中への排泄率の平均値はそれぞれ 82.7%及び 4.4%であり、投与放射能は主に糞便中に排泄されることが示された。

表 2.7.2.2-19　投与後 288 時間までの尿中、糞便中及び排泄物中（尿+糞便中）の累積放射能回収率（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

検体	累積回収率（投与量比%）						
	被験者 1001	被験者 1002	被験者 1003	被験者 1004	被験者 1005	被験者 1006	平均値（標準偏差） n=6
尿	5.2	5.5	4.2	3.7	3.6	4.3	4.4 (0.8)
糞便	77.5	78.8	91.2	87.3	75.3	86.3	82.7 (6.4)
排泄物（尿+糞便）	82.6	84.2	95.3	91.0	78.9	90.6	87.1 (6.2)

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.1-3）から引用

[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までに採取した血漿検体中の総放射能に対する TAK-385 未変化体及び代謝物の割合を表 2.7.2.2-20 に、尿中及び糞便中の TAK-385 未変化体及び代謝物の回収率を表 2.7.2.2-21 に示した。

投与後 72 時間までに回収された血漿中放射能のうち、TAK-385 未変化体は 41.5%～68.2%であった。Metabolite-A 及び B は 2.2%～3.8%、Metabolite-C は 0.8%～4.5%と低かった。残りの血漿中放射能は複数の未同定代謝物であった。

糞便中及び尿中では、投与量のそれぞれ約 81%及び 4%が回収された。糞便中では、TAK-385 未変化体及び Metabolite-C が主な成分であり、それぞれ投与量の 4.2%及び 40.6%であった。糞便中の Metabolite-A は投与量の 0.3%で Metabolite-B は検出されなかった。尿中では、TAK-385 未変化体は投与量の 2.2%であり、Metabolite-A、B 及び C は検出されなかった。尿中及び糞便中の、残りの放射能は複数の未同定代謝物とバックグラウンド放射能及び試料中から抽出できなかった放射能からなり、未同定代謝物については単体で投与量の 3%を超えるものはなかった。

表 2.7.2.2-20　投与後 72 時間までの血漿検体中の TAK-385 未変化体及び代謝物の放射能の割合（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

採血時点 (h)	^{14}C 標識化合物の割合 (%)		
	Metabolite-A 及び B	Metabolite-C	TAK-385 未変化体
0	ND	ND	ND
1	3.0	1.5	55.3
2	2.5	1.2	68.2
4	2.2	0.8	58.9
8	3.2	1.2	41.5
12	3.8	1.3	45.8
24	2.6	2.1	53.0
36	2.2	2.7	52.5
48	3.2	4.5	48.0
72	3.0	3.2	45.9

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-3）から引用
ND：検出されず

表 2.7.2.2-21　尿中及び糞便中の TAK-385 未変化体及び代謝物の平均回収率（標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

測定化合物	放射能の割合 (%)		投与量に対する割合 (%)	
	尿 [1]	糞便 [2]	尿 [1]	糞便 [2]
	n=6	n=6	n=6	n=6
総 ^{14}C	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	4.1 (0.7)	80.6 (5.7)
TAK-385 未変化体	52.6 (19.0)	5.1 (3.2)	2.2 (0.9)	4.2 (2.9)
Metabolite-A	BLQ	0.3 (0.4)	BLQ	0.3 (0.3)
Metabolite-B	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Metabolite-C	BLQ	50.6 (7.5)	BLQ	40.6 (4.9)
その他 [3]	47.4 (19.0)	44.0 (8.1)	2.0 (0.9) [4]	35.6 (7.3) [5]

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-3）から引用
BLQ：定量下限未満
1) 尿：投与後 0～144 時間
2) 糞便：投与後 0～192 時間
3) 総放射能値から TAK-385 未変化体、Metabolite-A、B 及び C の値の和を減じて算出した。
4) ラジオクロマトグラムでは複数の未同定代謝物とバックグラウンド放射能がみられた。「その他」に含まれる代謝物のうち単体で投与量の 1%を超える値を示したものはなかった。
5) ラジオクロマトグラムで抽出された放射能中に含まれる複数の未同定代謝物と抽出できなかった放射能を「その他」とみなした。抽出された放射能中で「その他」に含まれる代謝物のうち単体で投与量の 3%を超える値を示したものはなかった。

2）絶対的バイオアベイラビリティ（パート 2）

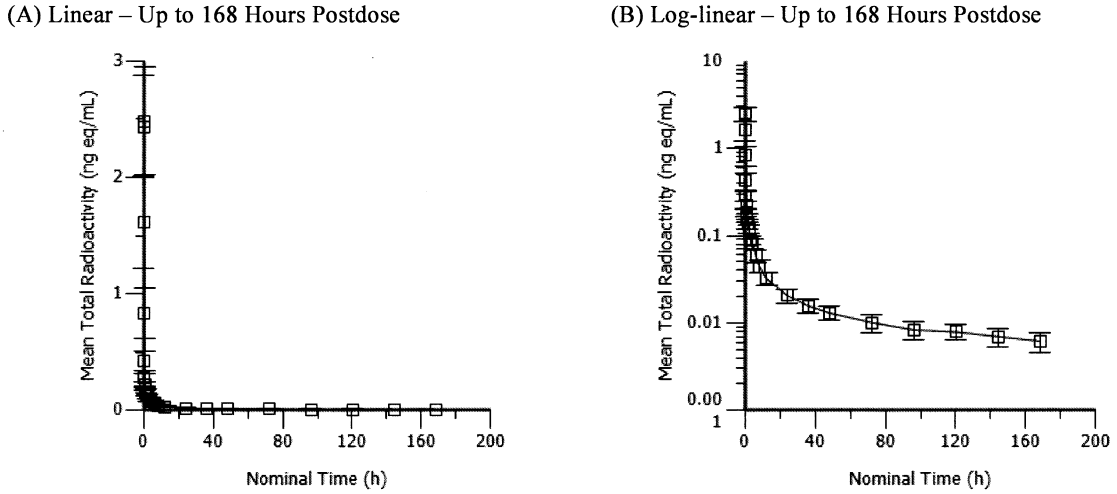
健康成人男性 6 例を対象に、本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）を単回経口投与し、その 1.75 時間後に微量の[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液〔37.0 kBq（1000 nCi）以下〕を 15 分間静脈内投与したときの TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティを非盲検試験により検討した。

微量の[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したときの放射能の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-27 に、本剤 80 mg を単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-28 に、静脈内投与及び経口投与後の[^{14}C]-TAK-385 の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-22 に示した。

健康成人男性 6 例に微量の[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液を 15 分間静脈内投与したとき、総放射能の平均血漿中濃度は、急激な濃度低下を示す分布相と緩徐な消失を示す消失相からなる

消失を示した。総放射能の半減期の平均値は約 111 時間（約 4.6 日）であった。C_{max} 及び AUC_{168} の個体間変動は小さく、CV%は 20%未満であった。

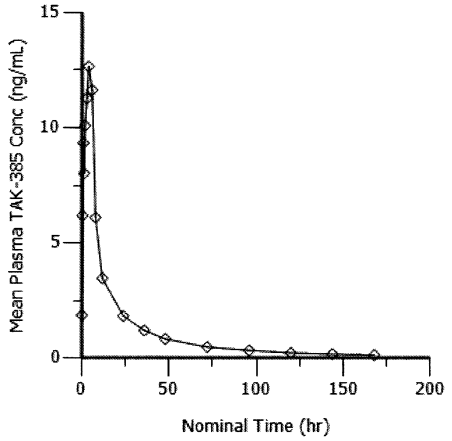
本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）を経口投与したとき、TAK-385 未変化体の吸収過程での個体間変動は大きく、t_{max} は 0.5～6.0 時間の範囲であった。経口投与後の平均血漿中濃度は、分布相と消失相からなる消失を示し、半減期の平均値は 51 時間（約 2 日間）であった。



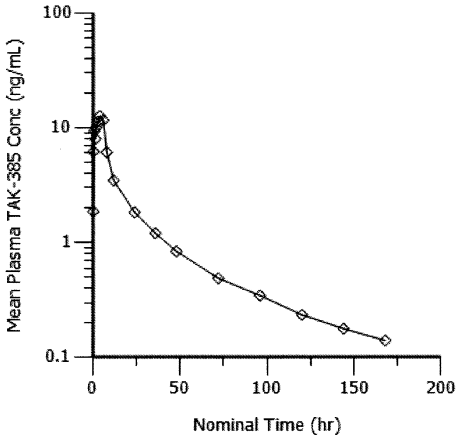
治験総括報告書 Figure 11.e（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.2.2-27　微量の[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与したときの放射能の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

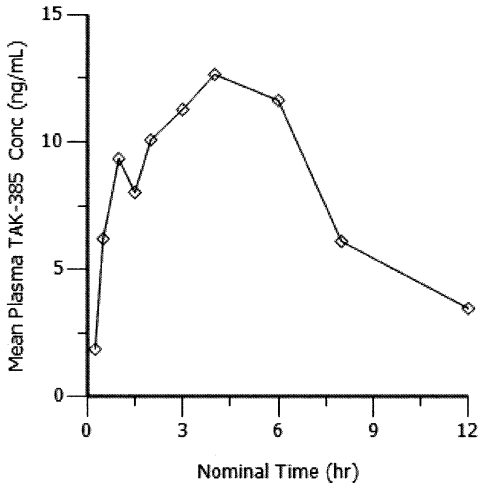
(A) Linear – Up to 168 Hours Postdose



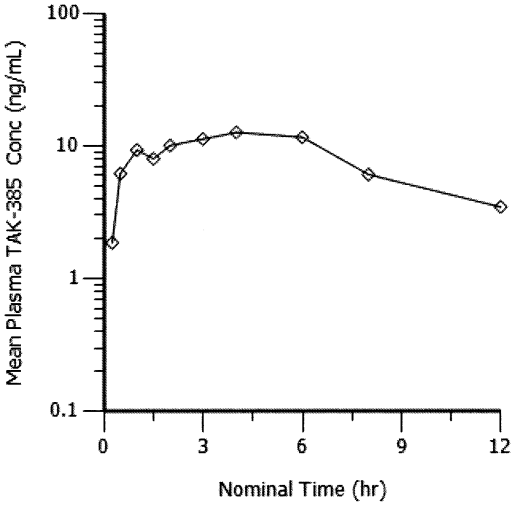
(B) Log-linear – Up to 168 Hours Postdose



(C) Linear – Up to 12 Hours Postdose



(D) Log-linear – Up to 12 Hours Postdose



治験総括報告書 Figure 11.f（5.3.3.1-3）から引用

図 2.7.2.2-28　本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）を単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

表 2.7.2.2-22　微量の[^{14}C]-TAK-385 80 μg 水溶液を静脈内投与及び本剤 80 mg（40 mg 錠×2 錠）を単回経口投与したときの総放射能及び TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

	t_{max} (h) [1)]	C_{max} (ng/mL) [2)]	AUC_{168} (h*ng/mL) [3)]	AUC_{∞} (h*ng/mL) [3)]	$t_{1/2z}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
静脈内投与後の総放射能							
例数	6	6	6	6	6	-	-
平均値	0.21	2.7	3.3	4.3	110.6	-	-
幾何平均値	-	2.6	3.3	4.3	-	-	-
標準偏差	0.17, 0.25	0.4	0.36	0.7	16.3	-	-
CV%	22	15	11	16	15	-	-
経口投与後の TAK-385 未変化体							
例数	6	6	6	6	6	6	6
平均値	2.3	27.9	233.1	244.4	50.6	28245.1	383.0
幾何平均値	-	24.6	214.6	225.3	-	-	-
標準偏差	0.50, 6.0	13.2	106.3	110.9	6.0	13011.8	154.7
CV%	78	48	46	45	12	46	40

治験総括報告書 Table 11.i（5.3.3.1-3）から引用
CV%：変動係数、-：算出せず
1)　t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示した。
2)　総放射能の C_{max} の単位は ng*eq/mL
3)　静脈投与後の総放射能の AUC_{168} 及び AUC_{∞} の単位は h*ng*eq/mL

高速液体クロマトグラフィー-AMS により測定した[^{14}C]-TAK-385 静脈内投与後のデータ（Hamilton Pool Approach）と高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計で測定した本剤経口投与後の TAK-385 未変化体のデータを用いて算出した TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティ及び血漿中 CL の推定値を表 2.7.2.2-23 に示した。

本剤経口投与後の TAK-385 未変化体の AUC_{168} の平均値と、被験者ごとに補正した静脈内投与後の[^{14}C]-TAK-385 の AUC_{168} を用いて推定した TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は、11.6%（CV%：62%）であり、6.0%～24.8%の範囲であった。TAK-385 未変化体の平均血漿 CL の推定値は、29.4 L/h（範囲：24.0～34.5 L/h）で、個体間変動は小さかった（CV%：15%）。

表 2.7.2.2-23　TAK-385 の絶対的バイオアベイラビリティと血漿中 CL の推定値
（薬物動態データの解析対象集団）（1009 試験）

	TAK-385 に相当する AUC (%)	静脈内投与 TAK-385 の AUC_{168} (h*ng/mL)[1)]	静脈内投与 TAK-385 の AUC_{∞} (h*ng/mL)[1)]	経口投与 TAK-385 の AUC_{168} (h*ng/mL)	F (%)[2)]	CL (L/h)[3)]
例数	6	6	6	6	6	6
平均値	67.0	2.2	2.8	233.1	11.6	29.4
幾何平均値	65.4	2.2	2.8	214.6	-	-
標準偏差	15.7	0.4	0.4	106.3	7.2	4.5
CV%	23	17	15	46	62	15

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.3.1-3）から引用

-：算出せず、CV%：変動係数、F：絶対的バイオアベイラビリティ

1) Hamilton pool Approach により〔AUC_{168} 又は AUC_{∞} (h*ng*eq/mL)/100〕×[^{14}C]-TAK-385 に相当する割合として AUC を補正した。

2) F は、〔経口投与 TAK-385 の AUC_{168} (h*ng/mL)×静脈内投与量(mg)〕/〔静脈内投与[^{14}C]-TAK-385 の AUC_{168} (h*ng/mL)×経口投与量(mg)〕として算出した。

3) CL は〔投与量 (ng)/静脈内投与[^{14}C]-TAK-385 の AUC_{∞} (h*ng/mL)〕/1000 として算出した。

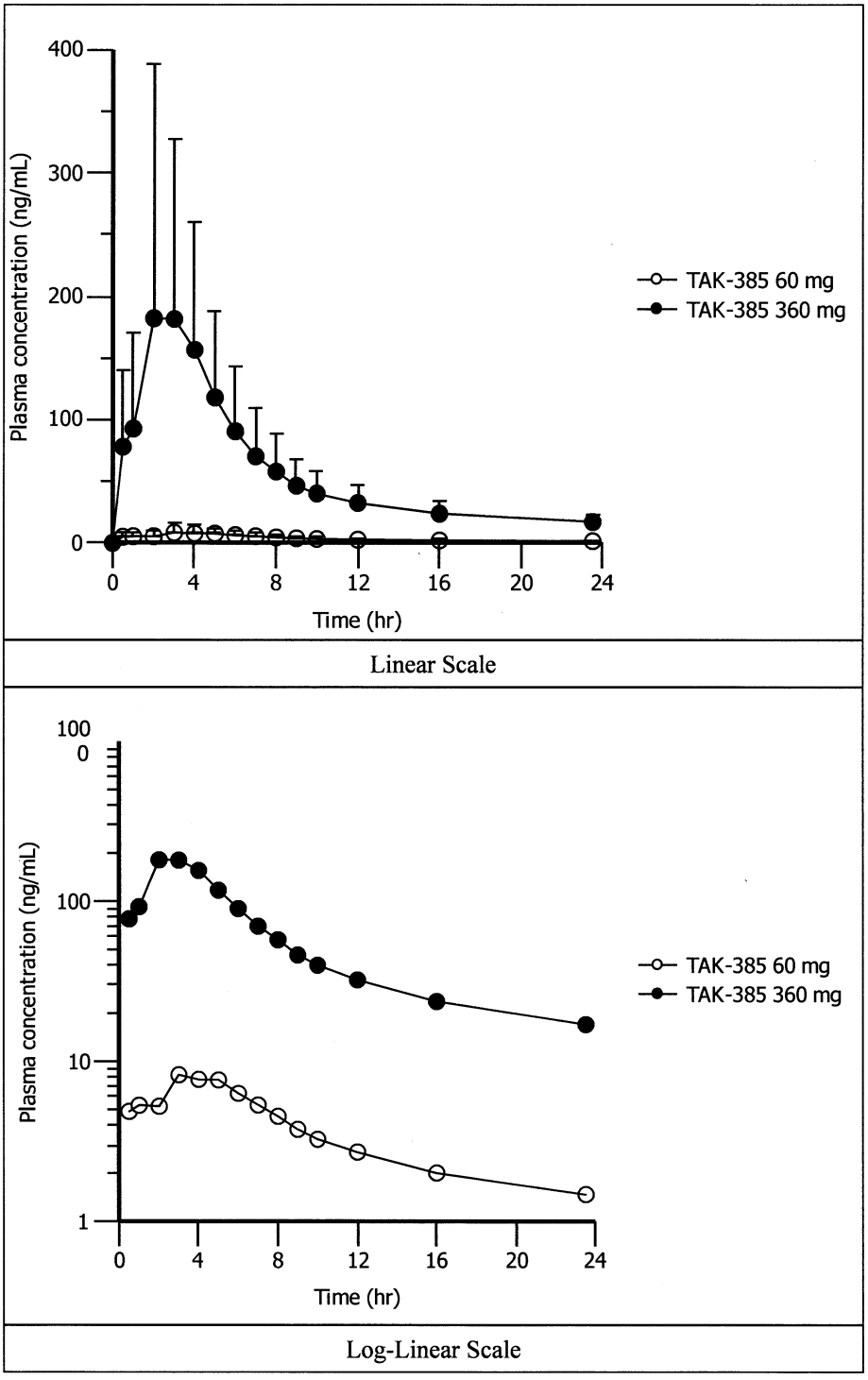
（4）QT/QTc 評価試験／海外（106 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（評価）

健康成人男女 280 例を対象に、本剤 60 又は 360 mg を単回投与したときの、QT/QTc 間隔及びその他の心電図パラメータに及ぼす影響を、無作為割付、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較試験により検討した。なお、陽性対照として設定したモキシフロキサシン 400 mg は非盲検とした。

本剤 60 又は 360 mg を単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-29 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-24 に示した。

TAK-385 未変化体の t_{max} は、本剤 60 又は 360 mg 単回投与で中央値がいずれも約 3 時間、範囲が 0.5～10 時間と同程度であった。C_{max}、AUC_{∞}及び AUC_{last} の平均値は本剤 60 mg 群と比較し本剤 360 mg 群でそれぞれ約 22、15 及び 16 倍であり、用量比を上回る増加がみられた。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.1-2）から引用

図 2.7.2.2-29　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）
（薬物動態データの解析対象集団）（106 試験）

表 2.7.2.2-24　TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（106 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	TAK-385 60 mg (n=70)	TAK-385 360 mg (n=70)
t_{max} (h)	中央値	3.04	3.02
	最小値, 最大値	0.52, 7.02	0.52, 10.0
C_{max} (ng/mL)	平均値	11.5	253
	標準偏差	7.83	200
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	115	1762
	標準偏差	55.5	1003
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	86.0	1374
	標準偏差	43.2	762

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.1-2）を一部改変

本剤 60 又は 360 mg 若しくはプラセボを投与したときの QTcF 間隔及び QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差を表 2.7.2.2-25 に、モキシフロキサシン又はプラセボを投与したときの QTcF 間隔及び QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差を表 2.7.2.2-26 に示した。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量の調整済み平均値の本剤 60 mg 群及び 360 mg 群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限は、いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり、差の推定値は約 3 msec であった。また、QTcI の結果も同様であった。

いずれの本剤群でも、すべての QTc の補正方法でプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限は投与 10 時間後に最大となった。また、各補正方法による QTc 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差の推移は、類似していた。

また、陽性対照としたモキシフロキサシン群での QTcF 間隔及び QTcI 間隔について、Bonferroni の方法を用いて多重性を調整した結果、投与 1、2、3 及び 4 時間後のいずれの評価時点でもプラセボ群と比較してモキシフロキサシン群で有意な延長がみられた。モキシフロキサシン群とプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限は、いずれの評価時点でも 5 msec を上回っていたことから、本試験が十分な分析感度と精度を有していることが確認された。

以上の結果より、本剤の QT 間隔に及ぼす影響はないと示唆された。

表 2.7.2.2-25　QTcF 間隔及び QTcI 間隔の、時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値の TAK-385 60 mg 群又は 360 mg 群とプラセボ群との差（薬力学的データの解析対象集団）（106 試験）

心電図パラメータ	TAK-385 60 mg 群 - プラセボ群			TAK-385 360 mg 群 - プラセボ群		
	上限が最大となった評価時点（h）[1]	調整済み平均値の差（msec）	片側 95%信頼区間の上限 [2]	上限が最大となった評価時点（h）[1]	調整済み平均値の差（msec）	片側 95%信頼区間の上限 [2]
QTcF	10	2.3051	4.0328	10	3.1059	4.8340
QTcI	10	2.4968	4.2030	10	3.4324	5.1382

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.3.1-2）を一部改変
反復測定線形混合効果モデルを用いた。本モデルでは、ベースライン、性別、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした。Day 1 の QTc 間隔の平均値をベースラインとし、共分散構造として無構造を用いた。
1) 片側 95%信頼区間の上限が最大値となった心電図評価時点
2) ベースラインからの変化量の調整済み平均値におけるプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の上限

表 2.7.2.2-26　QTcF 間隔及び QTcI 間隔の、時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のモキシフロキサシン 400 mg 群とプラセボ群との差（薬力学的データの解析対象集団）（106 試験）

心電図パラメータ	モキシフロキサシン 400 mg 群 - プラセボ群		
	評価時点（h）	調整済み平均値の差（msec）	片側 95%信頼区間の下限 [1), 2)]
QTcF	1	11.6863	9.2037
	2	11.9010	9.3282
	3	12.5534	9.9188
	4	11.3391	8.9383
QTcI	1	11.4169	8.9447
	2	11.4869	8.9696
	3	12.5796	9.9658
	4	11.3521	8.9975

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.3.1-2）を一部改変
反復測定線形混合効果モデルを用いた。本モデルでは、ベースライン、性別、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした。Day 1 の QTc 間隔の平均値をベースラインとし、共分散構造として無構造を用いた。
1) ベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボ群との差の片側 95%信頼区間の下限
2) 投与 1、2、3 及び 4 時間後のデータには、Bonferroni の方法を用いて多重性を調整した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の線形関係を表 2.7.2.2-27 に示した。

いずれの QTc の補正方法（QTcF 及び QTcI）も TAK-385 未変化体の血漿中濃度との間に有意な関連性はみられなかった。また、TAK-385 未変化体の血漿中濃度が 0 のときの QTc 間隔のベースラインからの変化量に性別の差はみられなかった。さらに、TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の散布図では、基準軸（y=0）の周囲に分布していた。

表 2.7.2.2-27　TAK-385 未変化体の血漿中濃度と QTc 間隔のベースラインからの変化量の線形関係（薬物動態データの解析対象集団）（106 試験）

心電図パラメータ	性別	切片 点推定値	切片 両側 90%信頼区間	切片 p 値	傾き 点推定値	傾き 両側 90%信頼区間	傾き p 値
QTcF	女性	-1.215	(-1.735, -0.696)	0.435			
	男性	-1.559	(-2.064, -1.053)				
	計				-0.004	(-0.008, 0.001)	0.174
QTcI	女性	-1.195	(-1.797, -0.593)	0.055			
	男性	-2.172	(-2.757, -1.587)				
	計				-0.004	(-0.008, -0.001)	0.052

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.3.1-2）を一部改変
QTc 間隔と TAK-385 未変化体血漿中濃度の関係を、線形混合効果モデルを用いて検討した。TAK-385 未変化体の血漿中濃度を連続変数、性別を固定効果として、切片と傾きを推定した。QTc 間隔のベースラインからの変化量（dQTc）を従属変数とした。

2.7.2.2.2.2 子宮筋腫患者における薬物動態及び薬力学的作用

（1）第 2 相用量設定試験／国内（CCT-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

日本人の子宮筋腫患者 214 例を対象に、本剤 10、20 及び 40 mg を 12 週間投与したときの有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を、無作為割付、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験により検討した。

1）薬物動態

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤の投与量の増加に伴い上昇し、いずれの投与群でも投与後 0.5～1.5 時間で最も高くなった。いずれの投与群でも、本剤投与 2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後で本剤投与前の血漿中濃度（トラフ値）は同程度であり、本剤投与 2 週後までに定常状態に達した。

2）薬力学的作用

LH の投与 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 0.590 mIU/mL、本剤 10 mg 群で 0.420 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.830 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-2.790 mIU/mL であった。治療期を通して、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、LH の血清中濃度が低下する傾向がみられた。

FSH の投与 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で-1.040 mIU/mL、本剤 10 mg 群で-1.060 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.660 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-3.190 mIU/mL であった。治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い、FSH の血清中濃度が低下する傾向がみられた。

E_2 の投与 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 59.0 pg/mL、本剤 10 mg 群で 0.0 pg/mL、本剤 20 mg 群で-19.0 pg/mL、本剤 40 mg 群で-35.0 pg/mL であった。本剤 40 mg 群では、E_2 の血清中濃度の中央値は投与 2 週後に 0.0 pg/mL（定量下限未満）まで低下し、その後投与 12 週後まで 0.0 pg/mL で持続した。治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い、E_2 の血清中濃度が低下する傾向がみられた。

プロゲステロンの投与12週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で0.050 ng/mL、本剤10 mg群で0.080 ng/mL、本剤20 mg群で-0.080 ng/mL、本剤40 mg群で-0.060 ng/mLであった。治療期を通して、本剤20 mg群及び40 mg群ではプロゲステロンの血清中濃度の上昇はみられなかった。

（2）第3相検証試験／国内（CCT-002試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者280例を対象として、本剤40 mgを1日1回24週間朝食前経口投与したときの有効性、安全性及び薬力学的作用について、第3相、リュープロレリン注（以下、リュープリン）（4週に1回、体重及び症状を考慮し1.88 mg又は3.75 mgを皮下投与）対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較非劣性試験により検討した。

1）薬力学的作用

LHの投与12及び24週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤40 mg群で-2.530及び-2.065 mIU/mL、リュープリン群で-3.000及び-3.090 mIU/mLであった。治療期を通して、いずれの投与群でもLHの血清中濃度は低下した。

FSHの投与12及び24週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤40 mg群で-3.970及び-3.775 mIU/mL、リュープリン群で-2.835及び-2.140 mIU/mLであった。治療期を通して、いずれの投与群でもFSHの血清中濃度は低下した。

E_2の投与2、4、12及び24週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤40 mg群で-25.5、-32.0、-27.0及び-31.0 pg/mL、リュープリン群で-8.5、-30.5、-30.0及び-29.0 pg/mLであった。投与2週後では、リュープリン群と比較して本剤40 mg群でE_2の血清中濃度は大きく低下した。投与4週後以降のベースラインからの変化量に投与群間で大きな違いはみられず、治療期を通して低値で推移した。また、後観察期（最終投与から28日後）でのE_2の血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は本剤40 mg群で51.5 pg/mL、リュープリン群で-16.0 pg/mLであり、リュープリン群と比較して本剤40 mg群では、治験薬投与終了後、E_2の血清中濃度が速やかに回復する傾向がみられた。

プロゲステロンの投与12及び24週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤40 mg群で-0.10及び0.00 ng/mL、リュープリン群で-0.10及び-0.10 ng/mLであった。ベースラインからプロゲステロンの血清中濃度は低く、治療期を通していずれの投与群でも低値で推移した。

（3）第3相疼痛試験／国内（3008試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

日本人の疼痛症状を伴う子宮筋腫患者65例を対象として、本剤40 mgを1日1回12週間朝食前経口投与したときの疼痛症状に対する有効性、安全性及び薬力学的作用について、第3相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により検討した。

1）薬力学的作用

LH の投与 4、8 及び 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-1.980、-1.990 及び-1.835 mIU/mL、プラセボ群で-0.270、-0.230 及び-0.450 mIU/mL であった。治療期を通して、本剤 40 mg 群では LH の血清中濃度は低下した。

FSH の投与 4、8 及び 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-2.770、-2.710 及び-2.625 mIU/mL、プラセボ群で-1.260、-1.580 及び-1.980 mIU/mL であった。治療期を通して、本剤 40 mg 群では FSH の血清中濃度は低下した。

E_2 の投与 4、8 及び 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-28.0、-30.5 及び-29.5 pg/mL、プラセボ群で 19.0、31.0 及び 53.0 pg/mL であった。治療期を通して、本剤 40 mg 群では E_2 の血清中濃度は低下した。また、後観察期（最終投与から 28 日後）での E_2 の血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は本剤 40 mg 群で 102.0 pg/mL、プラセボ群で 56.0 pg/mL であり、本剤投与終了後、速やかに回復する傾向がみられた。

プロゲステロンの投与 4、8 及び 12 週後での血清中濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-0.10、-0.10 及び-0.10 ng/mL、プラセボ群で 0.20、0.30 及び 0.40 ng/mL であった。本剤 40 mg 群では治療期を通してプロゲステロンの血清中濃度は低値で推移した。

2.7.2.2.2.3 内因性要因を検討した試験

（1）肝機能障害患者を対象とした試験／海外（MVT-601-1002 試験）

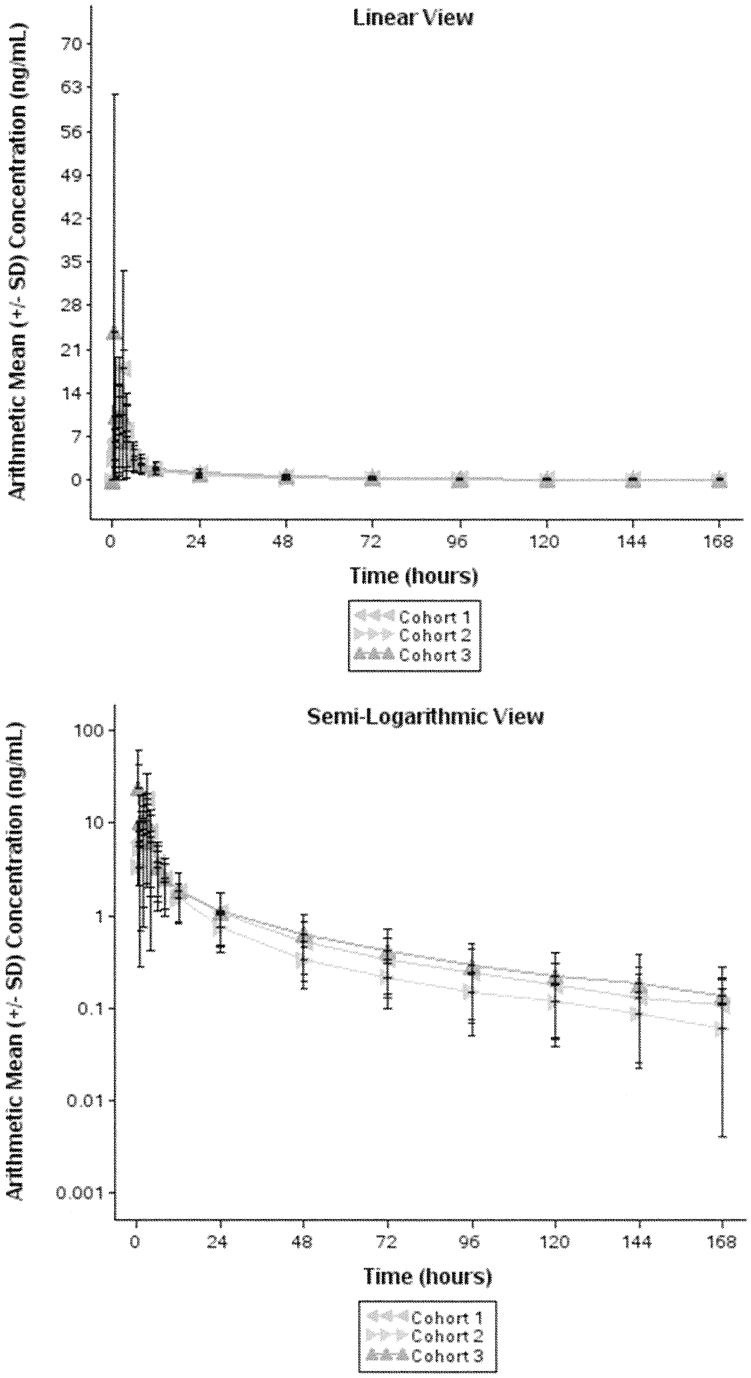
：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

軽度又は中等度の肝機能障害患者及び肝機能が正常な健康成人男女（以下、健康被験者）24 例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を、非盲検、並行群間比較試験により検討した。

健康被験者、軽度及び中等度の肝機能障害患者に本剤 40 mg を絶食下で単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度を図 2.7.2.2-30 に、血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-28 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能の影響を表 2.7.2.2-29 に、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の関連性について、線形回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.2.2-30 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC、C_{max} 及び t_{max} は健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であった。

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の関連性について、線形回帰モデルにより検討した結果、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 又は AUC_{∞}）と肝機能の間に統計学的に有意（有意水準：0.05）な関連性はみられなかった。



治験総括報告書 Figure 11-1（5.3.3.3-1）から引用
コホート 1：健康被験者（n=8）、コホート 2：軽度の肝機能障害患者（n=8）、コホート 3：中等度の肝機能障害患者（n=8）
いずれのコホートでも本剤 40 mg を単回投与した。
定量下限値（0.0500 ng/mL）未満は 0 とみなした。

図 2.7.2.2-30　健康被験者、軽度及び中等度の肝機能障害患者における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）
（MVT-601-1002 試験）

表 2.7.2.2-28　健康被験者、軽度及び中等度の肝機能障害患者における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1002 試験）

パラメータ（単位）	コホート 1 (n=8)	コホート 2 (n=8)	コホート 3 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	12.5 (149)	9.43 (143)	14.6 (200)
t_{max} (h)	3.00 (0.50, 3.00)	2.00 (1.00, 4.00)	1.50 (0.50, 3.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	97.8 (99.1)	77.5 (82.0)	107 (97.3)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	123 (86.6)[1)]	84.1 (79.1)	116 (98.7)
$t_{1/2z}$ (h)	47.1 (30.9)[1)]	48.7 (39.9)	49.3 (24.0)
CL/F (L/h)	326 (86.6)[1)]	476 (79.1)	345 (98.7)
V_z/F (L)	22200 (56.6)[1)]	33400 (62.7)	24600 (72.7)

治験総括報告書 Table 11-3（5.3.3.3-1）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：軽度の肝機能障害患者、コホート 3：中等度の肝機能障害患者
t_{max} は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（CV%）を示した。
CV%=100*SQRT[exp(S^2)-1]（S：対数尺度上の標準偏差）。
1)　n=7（1 例の $t_{1/2z}$ 及び外挿に基づく薬物動態学的パラメータは評価できなかった）

表 2.7.2.2-29　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす肝機能の影響（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1002 試験）

パラメータ（単位）	調整済み幾何平均値[1)] 上段：コホート 2 (n=8) 下段：コホート 3 (n=8)	コホート 1 (n=8)	調整済み幾何平均値の比（%）[2)] 上段：（コホート 2/コホート 1） 下段：（コホート 3/コホート 1）	両側 90%信頼区間[2)] 下限（%）	上限（%）
AUC_{last} (h*ng/mL)	77.5	97.8	79.27	40.10	156.70
	107		109.29	53.01	225.34
AUC_{∞} (h*ng/mL)	84.1	123[3)]	68.60	35.43	132.82
	116		94.51	45.81	195.00
C_{max} (ng/mL)	9.43	12.5	75.67	29.58	193.57
	14.6		117.36	41.62	330.93
t_{max} (h)	2.00	3.00	-0.50	-1.00	0.00
	1.25		-1.00	-2.50	0.00

治験総括報告書 Table 11-4、Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2、Table 14.2.3.3、Table 14.2.3.4（5.3.3.3-1）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：軽度の肝機能障害患者、コホート 3：中等度の肝機能障害患者
対数変換した薬物動態学的パラメータを応答変数、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。
1)　t_{max} に関しては、Hodges-Lehmann 推定値を示した。
2)　t_{max} に関しては、t_{max} の差とその両側 90%信頼区間を示した。
3)　n=7

表 2.7.2.2-30　TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の関連性（線形回帰モデル）（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1002 試験）

従属変数	独立変数	傾き	両側 95%信頼区間		p 値
			下限	上限	
C_{max} [1)]	Child-Pugh スコア	-0.0310	-0.427	0.365	0.869
C_{max} [1)]	アルブミン	-0.0256	-0.136	0.0853	0.637
C_{max} [1)]	ビリルビン	-0.0124	-0.0453	0.0204	0.440
C_{max} [1)]	プロトロンビン時間	-0.0940	-0.389	0.201	0.516
AUC_{last} [1)]	Child-Pugh スコア	0.0273	-0.235	0.289	0.826
AUC_{last} [1)]	アルブミン	-0.00609	-0.0835	0.0713	0.872
AUC_{last} [1)]	ビリルビン	-0.00228	-0.0254	0.0208	0.839
AUC_{last} [1)]	プロトロンビン時間	-0.0622	-0.267	0.143	0.536
AUC_{∞} [2)]	Child-Pugh スコア	0.0276	-0.233	0.288	0.823
AUC_{∞} [2)]	アルブミン	-0.00642	-0.0819	0.0690	0.861
AUC_{∞} [2)]	ビリルビン	-0.00437	-0.0270	0.0183	0.693
AUC_{∞} [2)]	プロトロンビン時間	-0.0819	-0.282	0.119	0.405

治験総括報告書 Table 11-5（5.3.3.3-1）を一部改変
1) n=16
2) n=15

（2）腎機能障害患者を対象とした試験／海外（MVT-601-1003 試験）

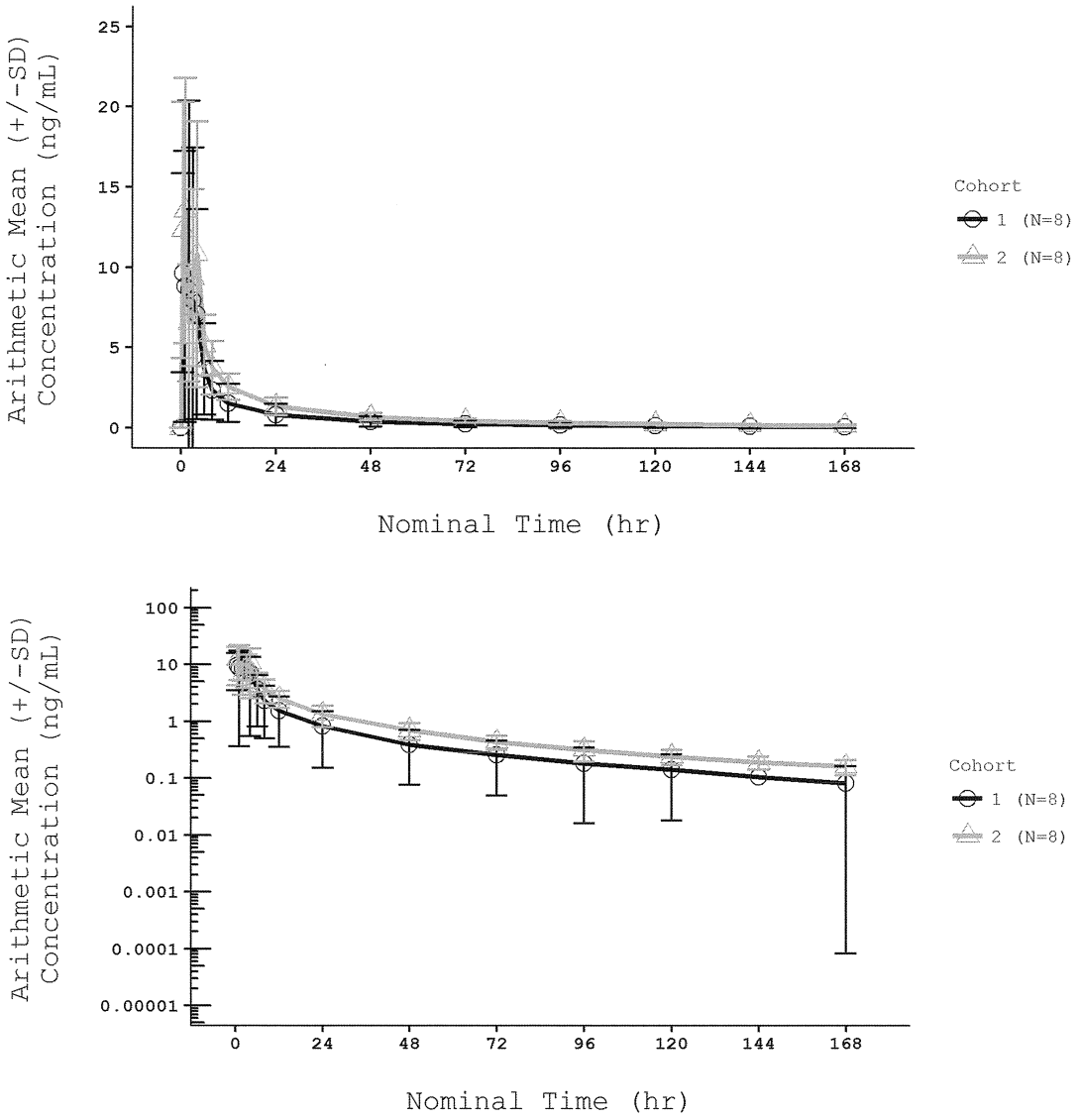
：添付資料番号 5.3.3.3-2（評価）

重度の腎機能障害患者〔推定糸球体濾過率（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満〕及び腎機能が正常な健康成人男女（以下、健康被験者）16 例を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を、非盲検、並行群間比較試験により検討した。

健康被験者及び重度の腎機能障害患者に本剤 40 mg を絶食下で単回経口投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-31 に、血漿中薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-31 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を表 2.7.2.2-32 に、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性について、線形回帰モデルにより検討した結果を表 2.7.2.2-33 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC_{last} は健康被験者と比較して重度の腎機能障害患者で 2 倍高かったが、C_{max} 及び $t_{1/2z}$ は同程度であった。また、曝露量が他の被験者と比較して 10 倍程度著しく低い健康被験者が 1 例認められたため、当該被験者を除外した解析を実施した結果、TAK-385 未変化体の AUC_{last} は健康被験者と比較して重度の腎機能障害患者で 1.5 倍高かったが、C_{max} は同程度であった。全体の解析と比較して、AUC_{last} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比は 1 例を除外した解析でわずかに低かった。なお、AUC_{∞} は曝露量が低かった健康被験者 1 例では報告されていないため、全体の解析と 1 例を除外した解析で同一であった。

TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性について、線形回帰モデルにより検討した結果、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞} 又は $t_{1/2z}$）と腎機能（CLcr 又は eGFR）の間に統計学的に有意（有意水準：0.05）な関連性はみられなかった。また、Pearson の相関係数により検討した結果も、同様であった。



治験総括報告書 Figure 11-1（5.3.3.3-2）から引用
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
負のエラーバーは表示せず。

図 2.7.2.2-31　健康被験者及び重度の腎機能障害患者における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1003 試験）

表 2.7.2.2-31 健康被験者及び重度の腎機能障害患者における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1003 試験）

パラメータ（単位）	コホート 1 (n=8)	コホート 2 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	14.0 (65.7)	15.4 (53.2)
t_{max} (h)	0.76 (0.50, 4.00)	3.13 (0.50, 4.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	75.0 (119)	149 (36.3)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	109 (63.3) [1)]	163 (35.6)
$t_{1/2z}$ (h)	68.6 (48.0) [1)]	58.9 (21.3)
CL/F (L/h)	366 (63.3) [1)]	246 (35.6)
V_z/F (L)	36200 (86.8) [1)]	20900 (43.0)

治験総括報告書 Table 11-3（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
CV%：変動係数
t_{max} は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（CV%）を示した。
CV%=100*SQRT[exp(S^2)-1]（S：対数尺度上の標準偏差）。
1) n=7（1 例の $t_{1/2z}$ 及び外挿に基づく薬物動態学的パラメータは評価できなかった）

表 2.7.2.2-32 TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1003 試験）

	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比	両側 90%信頼区間	
	コホート 2 (n=8)	コホート 1 (n=8)	（コホート 2/コホート 1）（%）	下限（%）	上限（%）
AUC_{last} (h*ng/mL)	149	75.0	199	106.34	370.70
AUC_{∞} (h*ng/mL)	163	109 [1)]	149	96.81	228.69
C_{max} (ng/mL)	15.4	14.0	110	67.63	178.62

治験総括報告書 Table 11-4、Table 14.2.3.1（5.3.3.3-2）を一部改変
コホート 1：健康被験者、コホート 2：重度の腎機能障害患者
対数変換した薬物動態学的パラメータを応答変数、コホートを固定効果とした分散分析により解析した。
1) n=7

表 2.7.2.2-33 TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の関連性（線形回帰モデル）（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1003 試験）

従属変数	独立変数	傾き	両側 95%信頼区間		p 値
			下限	上限	
C_{max} [1)]	CLcr	-0.113	-0.27	0.04	0.131
C_{max} [1)]	eGFR	0.00547	-0.13	0.15	0.934
AUC_{last} [1)]	CLcr	-1.36	-2.81	0.09	0.0633
AUC_{last} [1)]	eGFR	-0.702	-1.83	0.42	0.202
AUC_{∞} [2)]	CLcr	-1.26	-2.78	0.27	0.0919
AUC_{∞} [2)]	eGFR	-0.569	-1.74	0.60	0.313
$t_{1/2z}$ [2)]	CLcr	0.245	-0.26	0.75	0.287
$t_{1/2z}$ [2)]	eGFR	0.216	-0.14	0.57	0.212

治験総括報告書 Table 11-6（5.3.3.3-2）を一部改変
CLcr：クレアチニンクリアランス、eGFR：推定糸球体濾過率
1) n=16
2) n=15

2.7.2.2.2.4 外因性要因を検討した試験

（1）薬物相互作用を検討した試験

1）Indiana drug cocktail〔カフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）、ミダゾラム（CYP3A4 基質）〕との薬物相互作用試験／海外（102 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-4（参考）

健康成人男女 16 例を対象に、indiana drug cocktail として併用投与した CYP 指標薬の薬物動態に及ぼす本剤 20 mg 反復投与の影響を非盲検、single sequence 試験により検討した。

本剤 20 mg を絶食下で反復投与したときの Day 10 における TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-34 に示した。

表 2.7.2.2-34　Day 10 の TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（102 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	Day 10（併用投与時） n=16
AUC_τ (h*ng/mL)	平均値	52.9
	CV%	46.76
	最小値	8.2
	最大値	105.3
C_{max} (ng/mL)	平均値	7.9
	CV%	65.86
	最小値	0.5
	最大値	19.3
t_{max} (h)	中央値	0.9
	CV%	51.24
	最小値	0.3
	最大値	1.5
CL/F (L/h)	平均値	535.5
	CV%	98.64
	最小値	189.8
	最大値	2444.6

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-4）から引用

カフェイン及びカフェインの代謝物である 1,7-パラキサンチンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.2.2-35 に示した。

カフェイン及び 1,7-パラキサンチンの AUC_{last}、AUC_∞ 及び C_{max} について、Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、カフェインではそれぞれ 98.6%（[90.5, 107.5]%）、96.5%（[89.1, 104.6]%）及び 91.5%（[86.7, 96.5]%）、1,7-パラキサンチンではそれぞれ 100.5%（[93.0, 108.7]%）、99.4%（[93.6, 105.6]%）及び 96.9%（[92.7, 101.3]%）であり、両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。AUC_{last}、AUC_∞ 及び C_{max} について、1,7-パラキサンチンに対するカフェインの比の Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）はそれぞれ 98.1%、97.1%及び 94.4%であった。

表 2.7.2.2-35　カフェイン及び 1,7-パラキサンチンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）（102 試験）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与時）	Day 10（併用投与時）	(100×Day 10/Day 1)	
カフェイン				
λ_z (1/h) [1]	0.12	0.12	0.005	(-0.01, 0.02)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	47443.2	46792.6	98.6	(90.5, 107.5)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	49082.7	47376.7	96.5	(89.1, 104.6)
C_{max} (ng/mL) [2]	6004.8	5494.4	91.5	(86.7, 96.5)
t_{max} (h) [3]	0.88	1.25		
1,7-パラキサンチン [4]				
λ_z (1/h) [1]	0.10	0.10	0.0009	(-0.007, 0.009)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	29164.9	29321.7	100.5	(93.0, 108.7)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	30483.1	30306.7	99.4	(93.6, 105.6)
C_{max} (ng/mL) [2]	1419.2	1375.2	96.9	(92.7, 101.3)
t_{max} (h) [3]	8.00	6.00		
カフェイン／1,7-パラキサンチン [4]の比				
AUC_{last} [2]	1.63	1.60	98.1	(94.5, 101.8)
AUC_{∞} [2]	1.61	1.56	97.1	(92.9, 101.5)
C_{max} [2]	4.23	4.00	94.4	(88.9, 100.3)

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_z は調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。

2) AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。

3) t_{max} は中央値を示した。

3) カフェインの代謝物

トルブタミド及びトルブタミドの代謝物である 4-ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミドの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.2.2-36 に示した。

トルブタミド、4-ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミドの AUC_{last}、AUC_{∞} 及び C_{max} について、Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、トルブタミドではそれぞれ 99.1%（[93.4, 105.1]%）、98.9%（[93.3, 104.9]%）及び 101.8%（[97.9, 105.8]%）、4-ヒドロキシトルブタミドではそれぞれ 98.2%（[94.4, 102.1]%）、98.0%（[94.5, 101.5]%）及び 101.3%（[95.0, 108.0]%）、カルボキシトルブタミドではそれぞれ 97.4%（[94.8, 100.2]%）、97.5%（[94.9, 100.2]%）及び 99.3%（[94.0, 105.0]%）であり、両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} について、4-ヒドロキシトルブタミドに対するトルブタミドの比の Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）はそれぞれ 100.9%、101.0%及び 100.5%であり、カルボキシトルブタミドに対するトルブタミドの比の Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）はそれぞれ 101.7%、101.4%及び 102.4%であった。

表 2.7.2.2-36　トルブタミド、4-ヒドロキシトルブタミド及びカルボキシトルブタミドの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）（102 試験）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与時）	Day 10（併用投与時）	(100×Day 10/Day 1)	
トルブタミド				
λ_z (1/h) [1]	0.11	0.10	-0.004	(-0.009, 0.002)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	711.2	704.7	99.1	(93.4, 105.1)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	715.5	707.8	98.9	(93.3, 104.9)
C_{max} (ng/mL) [2]	57.1	58.1	101.8	(97.9, 105.8)
t_{max} (h) [3]	3.00	3.00		
4-ヒドロキシトルブタミド [4]				
λ_z (1/h) [1]	0.10	0.09	-0.005	(-0.01, 0.004)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	8886.7	8722.7	98.2	(94.4, 102.1)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	9013.9	8829.1	98.0	(94.5, 101.5)
C_{max} (ng/mL) [2]	670.8	679.4	101.3	(95.0, 108.0)
t_{max} (h) [3]	4.00	4.00		
カルボキシトルブタミド [4]				
λ_z (1/h) [2]	0.10	0.09	-0.008	(-0.02, 0.001)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	27.4	26.7	97.4	(94.8, 100.2)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	27.5	26.9	97.5	(94.9, 100.2)
C_{max} (ng/mL) [2]	2.3	2.3	99.3	(94.0, 105.0)
t_{max} (h) [3]	4.00	3.50		
トルブタミド／4-ヒドロキシトルブタミド [4]の比				
AUC_{last} [2]	80.03	80.79	100.9	(95.1, 107.2)
AUC_{∞} [2]	79.38	80.17	101.0	(95.3, 107.0)
C_{max} [2]	85.14	85.55	100.5	(93.5, 107.9)
トルブタミド／カルボキシトルブタミド [4]の比				
AUC_{last} [2]	26.00	26.44	101.7	(95.9, 107.8)
AUC_{∞} [2]	25.97	26.35	101.4	(95.8, 107.3)
C_{max} [2]	25.00	25.62	102.4	(97.0, 108.2)

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_zは調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。
3) t_{max}は中央値を示した。
4) トルブタミドの代謝物

デキストロメトルファン及びデキストロメトルファンの代謝物であるデキストルファンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.2.2-37 に示した。

デキストロメトルファンのAUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}について、Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、それぞれ 80.8%（[66.5, 98.2]%）、82.3%（[67.5, 100.2]%）及び 80.8%（[69.4, 94.1]%）であり、両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲外であった。デキストルファンのAUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}について、Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、それぞれ 108.8%（[104.2, 113.6]%）、108.7%（[104.1, 113.5]%）及び 107.8%（[100.8, 115.3]%）であり、両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}について、デキストルファンに対するデキストロメトルファンの比の Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）はそれぞれ 74.3%、75.7%及び 75.0%であった。

本剤の併用投与によりデキストロメトルファンの代謝がやや亢進されていることが示唆される結果となったが、その程度は小さく、臨床的な問題はないと考えた。

表 2.7.2.2-37　デキストロメトルファン及びデキストルファンの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）（102 試験）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与時）	Day 10（併用投与時）	(100×Day 10/Day 1)	
デキストロメトルファン				
λ_z (1/h) [1]	0.10	0.11	0.01	(-0.01, 0.04)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	17.7	14.3	80.8	(66.5, 98.2)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	19.4	16.0	82.3	(67.5, 100.2)
C_{max} (ng/mL) [2]	2.5	2.0	80.8	(69.4, 94.1)
t_{max} (h) [3]	3.00	3.00		
デキストルファン [4]				
λ_z (1/h) [1]	0.14	0.14	0.0005	(-0.01, 0.01)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2]	1736.6	1888.5	108.8	(104.2, 113.6)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2]	1752.9	1905.3	108.7	(104.1, 113.5)
C_{max} (ng/mL) [2]	372.0	401.1	107.8	(100.8, 115.3)
t_{max} (h) [3]	2.00	2.00		
デキストロメトルファン／デキストルファン [4]の比				
AUC_{last} [2]	0.010	0.008	74.3	(61.8, 89.3)
AUC_{∞} [2]	0.011	0.008	75.7	(62.8, 91.2)
C_{max} [2]	0.007	0.005	75.0	(65.2, 86.3)

治験総括報告書 Table 11.b（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_zは調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。
3) t_{max}は中央値を示した。
4) デキストロメトルファンの代謝物

ミダゾラム及びミダゾラムの代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響を表 2.7.2.2-38 に示した。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} について、Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、ミダゾラムではそれぞれ 110.8%（[99.1, 123.9]%）、110.8%（[99.6, 123.2]%）及び 106.5%（[91.2, 124.4]%）、1-ヒドロキシミダゾラムではそれぞれ 97.4%（[88.3, 107.5]%）、96.1%（[86.9, 106.2]%）及び 96.4%（[80.6, 115.4]%）であり、両側 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} について、1-ヒドロキシミダゾラムに対するミダゾラムの比の Indiana drug cocktail 単独投与時と本剤との併用投与時の比（併用投与／単独投与）はそれぞれ 113.7%、115.3%及び 110.4%であった。

表 2.7.2.2-38　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）（102 試験）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		比	両側 90%信頼区間
	Day 1（単独投与時）	Day 10（併用投与時）	(100×Day 10/Day 1)	
ミダゾラム				
λ_z (1/h) [1)]	0.12	0.12	-0.008	(-0.02, 0.01)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2)]	53.0	58.7	110.8	(99.1, 123.9)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2)]	54.7	60.6	110.8	(99.6, 123.2)
C_{max} (ng/mL) [2)]	22.0	23.4	106.5	(91.2, 124.4)
t_{max} (h) [3)]	0.75	0.75		
1-ヒドロキシミダゾラム [4)]				
λ_z (1/h) [1)]	0.16	0.16	0.005	(-0.02, 0.03)
AUC_{last} (h*ng/mL) [2)]	20.3	19.8	97.4	(88.3, 107.5)
AUC_{∞} (h*ng/mL) [2)]	21.7	20.8	96.1	(86.9, 106.2)
C_{max} (ng/mL) [2)]	9.0	8.6	96.4	(80.6, 115.4)
t_{max} (h) [3)]	0.75	0.75		
ミダゾラム／1-ヒドロキシミダゾラム [4)]の比				
AUC_{last} [2)]	2.61	2.97	113.7	(97.1, 133.2)
AUC_{∞} [2)]	2.53	2.91	115.3	(98.8, 134.7)
C_{max} [2)]	2.46	2.71	110.4	(93.2, 130.8)

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-4）を一部改変

1) λ_zは調整済み平均値の差及びその信頼区間を示した。
2) AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}は対数変換後に解析した。調整済み幾何平均値、比及びその信頼区間は、対数変換後のパラメータについて対数尺度で差を算出した後、逆対数変換した。
3) t_{max}は中央値を示した。
4) ミダゾラムの代謝物

以上より、本剤 20 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与は、CYP の基質〔カフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）及びミダゾラム（CYP3A4 基質）〕とその代謝物の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

2）フルコナゾール（CYP3A4 の中程度阻害剤）又はアトルバスタチン（CYP3A4 の軽度阻害剤）との薬物相互作用試験／海外（C27005 試験）

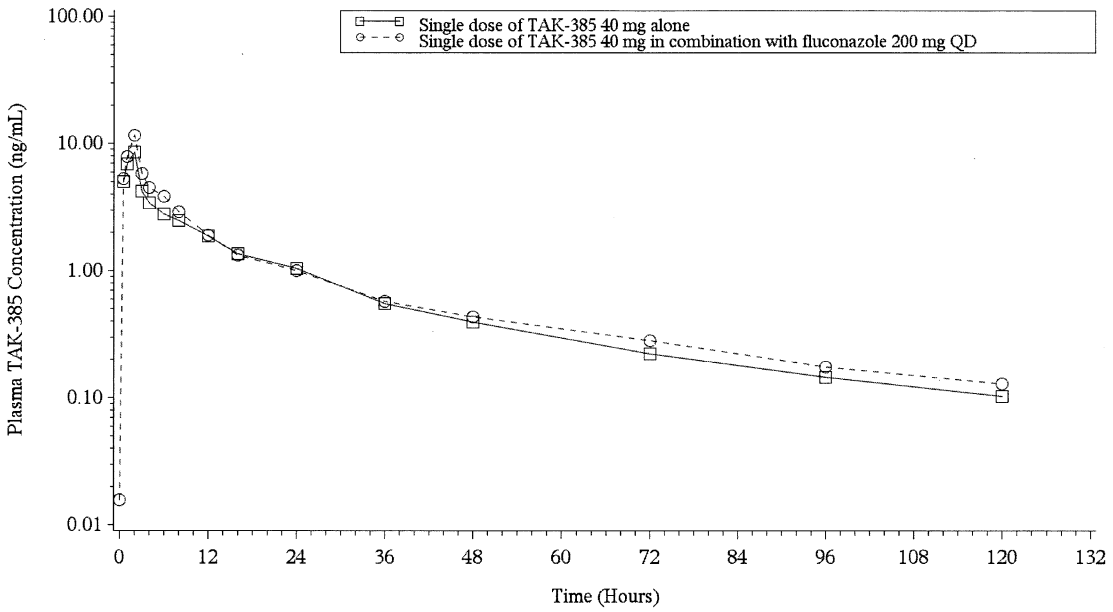
：添付資料番号 5.3.3.4-2（評価）

健康成人男女 40 例を対象に、本剤 40 mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼすフルコナゾール又はアトルバスタチン反復経口投与の影響を非盲検、fixed-sequence 試験により検討した。

本剤単独投与期（Day 1）及びフルコナゾール併用投与期（Day 10）における、TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-32 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-39 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすフルコナゾール反復投与の影響を表 2.7.2.2-40 に示した。

TAK-385 未変化体のAUC_{∞}及びC_{max}について、本剤の単独投与期とフルコナゾール反復投与との併用投与期の調整済み幾何平均値の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 90%信頼区間は、それぞれ 118.85%（[106.18, 133.03]%）及び 143.95%（[113.01, 183.35]%）であり、本剤の単独投与期と比較してフルコナゾール反復投与との併用投与期に増加した。しかし、

本剤の個体間変動は比較的大きい（Day 1 の CV%は C_{max} が 86%、AUC_{∞}が 43%）ことから、これらの変動はばらつきの範囲内と考えられ、臨床的な意義は小さいと考えた。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.4-2）から引用

図 2.7.2.2-32　本剤単独投与期（Day 1）及びフルコナゾール併用投与期（Day 10）における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）（C27005 試験）

表 2.7.2.2-39　本剤単独投与期（Day 1）及びフルコナゾール併用投与期（Day 10）における TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（C27005 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	単独投与 (n=20)	併用投与 (n=20)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	92.6	112[1)]
	標準偏差	40.2	43.4[1)]
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	87.4	104[1)]
	標準偏差	38.1	40.5[1)]
C_{max} (ng/mL)	平均値	10.9	14.4[1)]
	標準偏差	9.34	10.7[1)]
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00[1)]
	最小値, 最大値	0.500, 6.00	0.499, 6.01[1)]
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	34.8	39.2[1)]
	標準偏差	3.38	3.57[1)]
CL/F (L/h)	平均値	502	421[1)]
	標準偏差	189	186[1)]
V_z/F (L)	平均値	25300	23900[1)]
	標準偏差	10400	11000[1)]
$f_{e,120}$ (%)	平均値	1.56	1.61
	標準偏差	0.720	0.813
CL_R (L/h)	平均値	7.28	6.68[1)]
	標準偏差	1.61	2.11[1)]

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.3.4-2）を一部改変
AUC_{last} は AUC_{120} と等しかった。
1) 1 例の被験者で Day 10 の血漿中薬物動態が評価できなかったため、19 例で評価した。

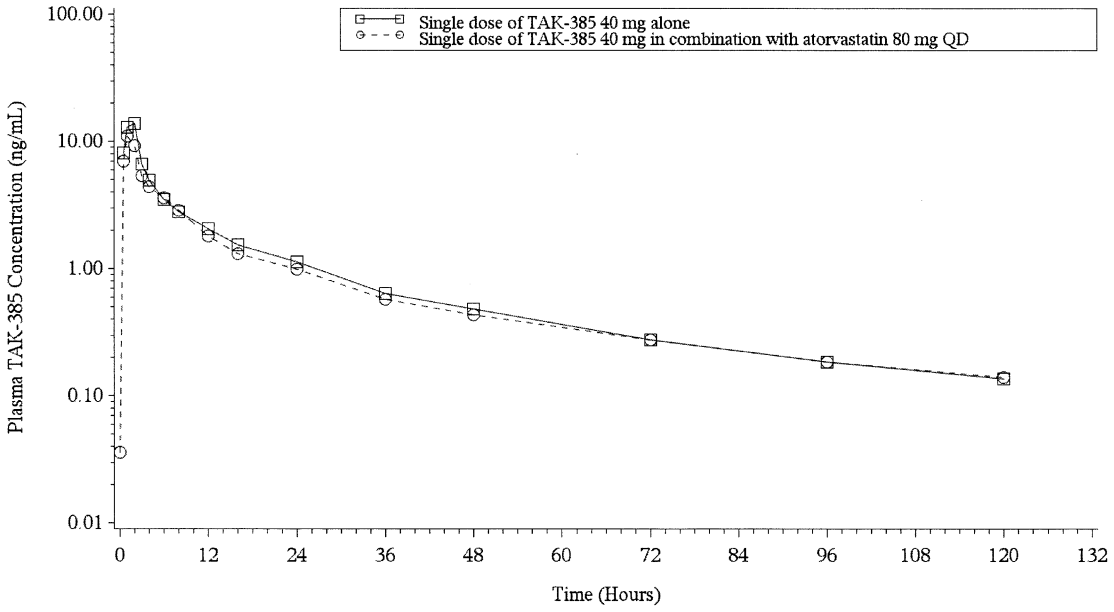
表 2.7.2.2-40　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすフルコナゾール反復投与の影響（C27005 試験）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		調整済み幾何平均値の比 (%) [1)]	90%信頼区間	
	併用	単独		下限 (%)	上限 (%)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	101.695	85.567	118.85	106.18	133.03
AUC_{120} (h*ng/mL)	94.542	80.717	117.13	104.46	131.33
AUC_{last} (h*ng/mL)	94.542	80.717	117.13	104.46	131.33
C_{max} (ng/mL)	11.243	7.811	143.95	113.01	183.35

治験総括報告書 Table 11.b、Table 14.2.1.1.6（5.3.3.4-2）から引用
1) 自然対数変換したパラメータについて、分散分析を適用した後逆対数変換し、比を算出した。

本剤単独投与期（Day 1）及びアトルバスタチン併用投与期（Day 10）における、TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-33 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-41 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすアトルバスタチン反復投与の影響を表 2.7.2.2-42 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、本剤の単独投与期とアトルバスタチン反復投与との併用投与期の調整済み幾何平均値の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 90%信頼区間はそれぞれ 94.76%（[76.57, 117.27]%）及び 77.81%（[51.34, 117.93]%）であった。TAK-385 未変化体の AUC_{∞}は、本剤の単独投与期とアトルバスタチン反復投与との併用投与期で同程度であったが、C_{max} は本剤の単独投与期と比較してアトルバスタチン反復投与との併用投与期で約 22%低下した。本剤の個体間変動は比較的大きい（Day 1 の CV%は C_{max} が 75%、AUC_{∞}が 48%）ことから、これらの変動はばらつきの範囲内と考えられ、臨床的な意義は小さいと考えた。



治験総括報告書 Figure 11.c（5.3.3.4-2）から引用

図 2.7.2.2-33　本剤単独投与期（Day 1）及びアトルバスタチン併用投与期（Day 10）における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値）（C27005 試験）

表 2.7.2.2-41　本剤単独投与時（Day 1）及びアトルバスタチン併用投与時（Day 10）における TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（C27005 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	単独投与 (n=20)	併用投与 (n=19[1)])
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	123[1)]	108
	標準偏差	59.6[1)]	32.3
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	116[1)]	99.8
	標準偏差	56.3[1)]	31.2
C_{max} (ng/mL)	平均値	20.1	14.1
	標準偏差	15.1	8.41
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.01
	最小値, 最大値	0.492, 2.01	0.501, 4.02
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	36.5[1)]	41.1
	標準偏差	3.74[1)]	5.11
CL/F (L/h)	平均値	420[1)]	406
	標準偏差	244[1)]	144
V_z/F (L)	平均値	22400[1)]	24200
	標準偏差	14200[1)]	9260
$f_{e,120}$ (%)	平均値	1.99[1)]	1.40
	標準偏差	1.17[1)]	0.426
CL_R (L/h)	平均値	6.87[1)]	5.89
	標準偏差	1.34[1)]	1.83

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.3.4-2）を一部改変
AUC_{last} は AUC_{120} と等しかった。
1) 1 例の被験者が投与 3 日目の朝に治験を中止したため、19 例で評価した。

表 2.7.2.2-42　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすアトルバスタチン反復投与の影響（C27005 試験）

パラメータ（単位）	調整済み平均値		調整済み幾何平均値の比 (%) [1)]	90%信頼区間	
	併用	単独		下限 (%)	上限 (%)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	103.538	109.262	94.76	76.57	117.27
AUC_{120} (h*ng/mL)	95.087	102.562	92.71	74.52	115.34
AUC_{last} (h*ng/mL)	95.087	102.562	92.71	74.52	115.34
C_{max} (ng/mL)	11.534	14.823	77.81	51.34	117.93

治験総括報告書 Table 11.d、Table 14.2.1.2.8（5.3.3.4-2）から引用
1) 自然対数変換したパラメータについて、分散分析を適用した後逆対数変換し、比を算出した。

3）エリスロマイシン（CYP3A4 の中程度阻害剤／P-gp 阻害剤）との薬物相互作用試験／国内（CPH-010 試験）

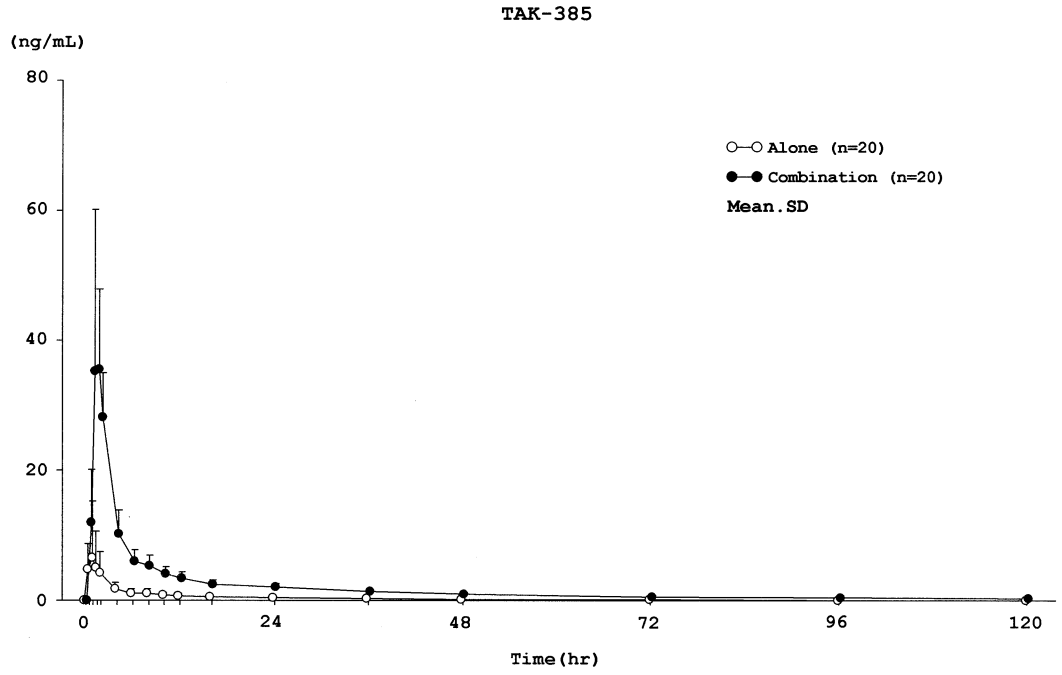
：添付資料番号 5.3.3.4-1（評価）

日本人の健康成人男女 20 例を対象に、本剤 20 mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼすエリスロマイシンの影響を非盲検試験により検討した。

本剤 20 mg 単独投与期（Day 1）及びエリスロマイシン 300 mg を 1 日 4 回反復投与との併用投与期（Day 15）における TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-34 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-43 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすエリスロマイシン反復投与の影響を表 2.7.2.2-44 に示した。

TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、本剤の単独投与期とエリスロマイシンとの併用投与期の比（併用投与期／単独投与期）とその両側 95%信頼区間はそれぞれ 624.66%

（[513.20, 760.33]%）及び 617.95%（[449.57, 849.39]%）であった。TAK-385 未変化体の AUC 及び C_{max} は、本剤の単独投与期と比較してエリスロマイシンとの併用投与期に約 6 倍増加した。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.3.4-1）から引用

図 2.7.2.2-34　本剤単独投与期（Day 1）及びエリスロマイシン併用投与期（Day 15）における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-010 試験）

表 2.7.2.2-43　本剤単独投与期（Day 1）及びエリスロマイシン併用投与期（Day 15）における TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-010 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	単独投与 (n=20)	併用投与 (n=20)
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	42.03	235.0
	標準偏差	24.130	59.047
AUC_{last} (h*ng/mL)	平均値	42.03	235.0
	標準偏差	24.130	59.047
C_{max} (ng/mL)	平均値	9.191	44.48
	標準偏差	8.6165	19.828
t_{max} (h)	中央値	1.000	1.500
	最小値, 最大値	0.500, 2.00	1.00, 2.00
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	45.03	253.2
	標準偏差	25.845	63.242
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	45.54	44.36
	標準偏差	13.118	5.0034
CL/F (L/h)	平均値	575.9	84.25
	標準偏差	289.47	22.683
V_z/F (L)	平均値	38170	5423
	標準偏差	25702	1795.0

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.3.4-1）を一部改変

表 2.7.2.2-44　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすエリスロマイシン反復投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-010 試験）

測定化合物	パラメータ（単位）	比（%）[1]	90%信頼区間		95%信頼区間	
			下限	上限	下限	上限
TAK-385						
	AUC_{∞} (h*ng/mL)	624.66	531.04	734.79	513.20	760.33
	AUC_{120} (h*ng/mL)	621.11	528.62	729.79	510.98	754.97
	AUC_{last} (h*ng/mL)	621.11	528.62	729.79	510.98	754.97
	C_{max} (ng/mL)	617.95	475.14	803.69	449.57	849.39

治験総括報告書 Table 11.e（5.3.3.4-1）から引用
1)　併用投与期／単独投与期×100

4）リファンピシン（CYP3A4 の誘導剤／P-gp 誘導剤）との薬物相互作用試験／海外（MVT-601-1004 試験）

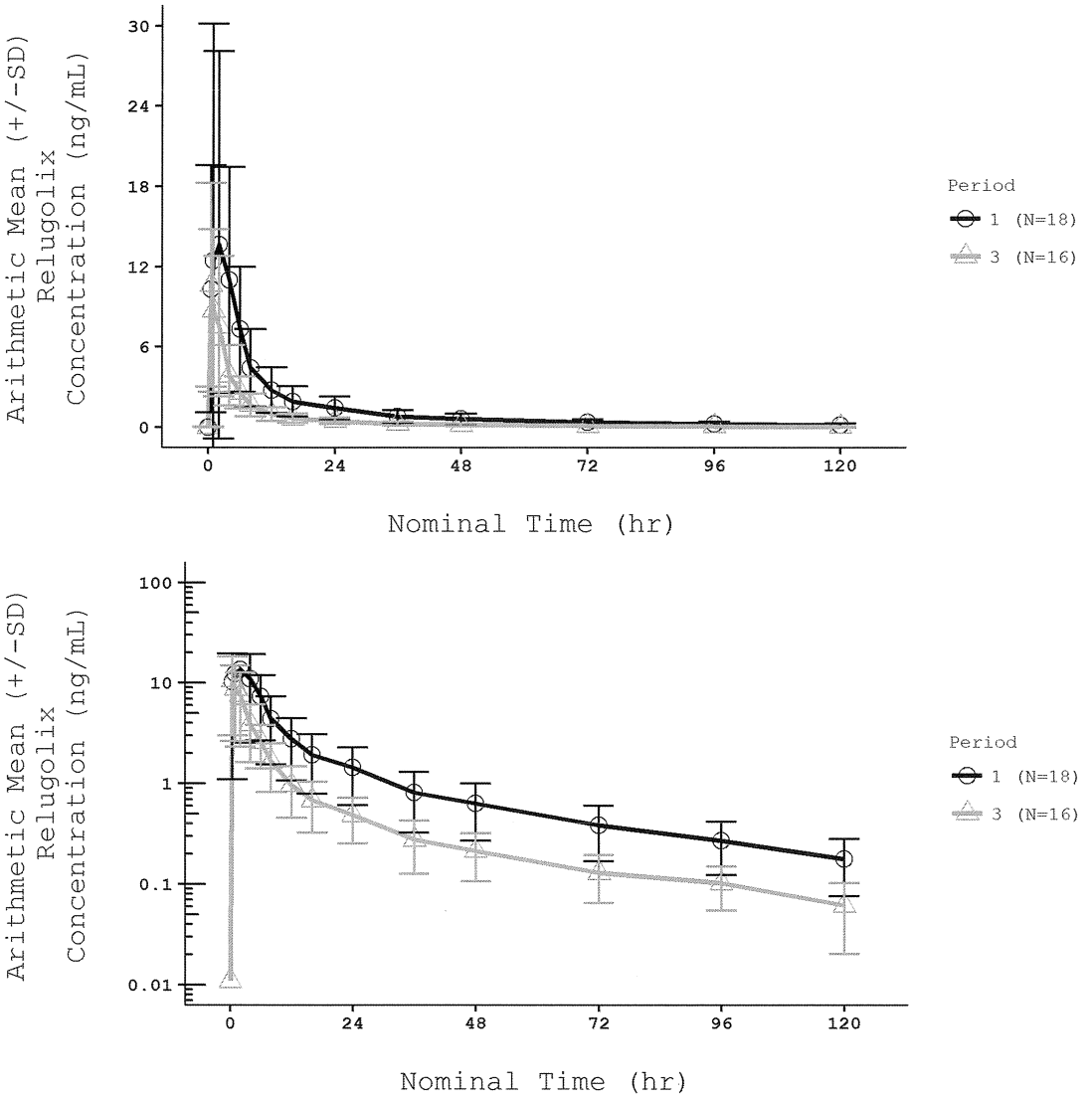
：添付資料番号 5.3.3.4-3（評価）

健康成人男女 18 例を対象に、本剤 40 mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を、非盲検、single sequence、クロスオーバー試験により検討した。

本剤の単独投与期及びリファンピシンとの併用投与期における TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-35 に、薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-45 に、TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響を表 2.7.2.2-46 に示した。

本剤の単独投与期と比較して、リファンピシンとの併用投与期では臨床的に意味のある変化がみられた。TAK-385 未変化体の AUC_{∞}及び C_{max} について、本剤の単独投与期とリファンピシンとの併用投与期の調整済み幾何平均値の比（併用投与／単独投与）とその両側 90%信頼区間は、それぞれ 45.4%（[33.45, 61.59]%）及び 77.2%（[55.98, 106.46]%）であり、本剤の単独投与期と比較してリファンピシンとの併用投与期で低下した。

リファンピシンとの併用投与期では、薬物動態データの解析対象集団のうち3例の被験者がリファンピシンの投与を中止した。これら3例では、TAK-385未変化体のAUC_{∞}は59%～66%低下しており、全体の結果と大きな違いはないため、3例のリファンピシン投与中止は本治験の結果に影響を及ぼさないと考えられた。



治験総括報告書 Figure 11-1（5.3.3.4-3）から引用
第1期：本剤40 mg単回投与、第3期：本剤40 mg単回投与+リファンピシン600 mg 1日1回5日間投与

図 2.7.2.2-35　本剤の単独投与期及びリファンピシンとの併用投与期における TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1004 試験）

表 2.7.2.2-45　本剤の単独投与期及びリファンピシンとの併用投与期における TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータ（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1004 試験）

パラメータ（単位）	第 1 期（単独）(n=18)	第 3 期（併用）(n=16)
C_{max} (ng/mL)	14.9 (129)	10.6 (102)
t_{max} (h)	1.07 (0.50, 5.00)	0.50 (0.50, 2.00)
AUC_{last} (h*ng/mL)	125 (90.1)	53.2 (97.1)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	135 (88.3)	57.9 (91.5)
CL/F (L/h)	297 (88.3)	691 (91.5)
V_z/F (L)	17800 (91.6)	39500 (60.1)
$t_{1/2z}$ (h)	41.5 (20.8)	39.6 (39.1)

治験総括報告書 Table 11-3（5.3.3.4-3）を一部改変
t_{max} は中央値（最小値, 最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何 CV%）を示した。
第 1 期：本剤 40 mg 単回投与、第 3 期：本剤 40 mg 単回投与+リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与

表 2.7.2.2-46　TAK-385 未変化体の薬物動態に及ぼすリファンピシン反復投与の影響（薬物動態データの解析対象集団）（MVT-601-1004 試験）

	調整済み幾何平均値		調整済み幾何平均値の比 1)（%）	両側 90%信頼区間	
	第 3 期（併用）(n=16)	第 1 期（単独）(n=18)		下限（%）	上限（%）
AUC_{∞} (h*ng/mL)	61.1	135	45.4	33.45	61.59
AUC_{last} (h*ng/mL)	56.3	125	45.0	32.90	61.55
C_{max} (ng/mL)	11.5	14.9	77.2	55.98	106.46

治験総括報告書 Table 11-4（5.3.3.4-3）を一部改変
第 1 期：本剤 40 mg 単回投与、第 3 期：本剤 40 mg 単回投与+リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与
1)　第 3 期（併用）／第 1 期（単独）×100

（2）食事の影響を検討した試験

1）申請製剤の食事の影響試験／国内（1011 試験）

詳細は、2.7.1.2.2 に記載した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

Caco-2 細胞を用いた検討から、TAK-385 は P-gp の基質であるが、BCRP の基質とはならないことが示唆された。また、TAK-385 の膜透過性は中程度と考えられた（2.6.4.3.7）。

ヒト血漿中での TAK-385 の蛋白結合率は 68.2%～70.8%であり、TAK-385 はヒト血漿中でヒト血清アルブミン及び α_1-酸性糖蛋白質に加え、その他の血漿蛋白質にも結合していることが示唆された（2.6.4.4.4）。また、TAK-385 のヒトでの血球移行率は 45.9%～50.8%であった（2.6.4.4.5）。

ヒト肝ミクロソームでは、Metabolite-A 及び Metabolite-B が主代謝物として認められ、これらの代謝物はそれぞれ CYP3A4 及び CYP2C8 によって生成すると考えられた（2.6.4.5.4、2.6.4.5.5）。

ワルファリン、イブプロフェン、ジゴキシン及びプロプラノロールについて、これらの薬剤のヒト血漿蛋白結合に与える TAK-385 の影響について in vitro で検討したところ、TAK-385

はこれら併用薬物のヒト血漿蛋白結合に対してほとんど影響を与えないと考えられた（2.6.4.7.1）。

ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用（直接阻害作用）を検討したところ、TAK-385 は CYP2C8、CYP2D6 及び CYP3A4/5 活性（ミダゾラム 1'-水酸化活性）に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 52、73 及び 16 μmol/L であった。また、TAK-385 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど時間依存的阻害作用を示さなかった（2.6.4.5.6）。

TAK-385 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討したところ、TAK-385 は CYP1A2 に対しては誘導作用を有さないものの、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を有することが示唆された（2.6.4.5.7）。

OATP1B1 及び OATP1B3 に対する TAK-385 の基質性を検討したところ、TAK-385 は OAPT1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された（2.6.4.7.2）。

TAK-385 による各種トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害作用を検討したところ、TAK-385 は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の輸送活性を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 61.2、24.9、10.9 及び 3.75 μmol/L と算出された。その他のトランスポーターに対して TAK-385 は阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.3）。

2.7.2.3.2 健康成人における薬物動態

2.7.2.3.2.1 TAK-385 の吸収、分布、代謝、排泄

（1）吸収

絶対的バイオアベイラビリティを検討した結果、本剤経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、11.6%（CV%：62%、範囲：6.0%～24.8%）と推定された。吸収相は多様であり、個々の被験者の t_{max} は 0.5～6 時間であった。単回投与では 2 つのピークが認められたが、反復投与では認められなかった。

（2）分布

健康成人男性 6 例に[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液を経口投与し、本剤の血球移行性を検討したところ、血漿中と比較して全血中の放射能濃度が低く、TAK-385 の血球移行性が低いことが示された。すべての被験者及び測定時点からの血液／血漿中濃度比の平均値（CV%）は 0.78（8%）であった。

（3）代謝

健康成人男性 6 例に[^{14}C]-TAK-385 80 mg 水溶液を経口投与したとき、投与後 72 時間までの血漿中の TAK-385 未変化体の割合は 42%～68%であり、Metabolite-A、-B 及び-C の割合はいずれも 5%未満であった。

（4）排泄

放射能から算出した TAK-385 の糞便中及び尿中への排泄率はそれぞれ 82.7%及び 4.4%であり、主に糞便中に排泄されることが示された。TAK-385 未変化体の糞便中及び尿中への排泄

率は投与量のそれぞれ4.2%及び2.2%であった。糞便中の主な成分はMetabolite-C（投与量の40.6%）であり、尿中ではいずれの代謝物も検出されなかった。

ヒトにおけるCLは29.4 L/hであるのに対し（1009試験）、CL_Rは7 L/h程度であり（101試験）、全体の1/4程度を尿排泄が占めることが示唆された。

2.7.2.3.2.2 単回投与試験における薬物動態

閉経前健康成人女性を対象として、本剤1、5、10、20、40及び80 mgを単回投与したときの曝露量についてべき回帰モデル（$y=A\cdot Dose^B$）を用いて用量比例性を検討した結果、C_{max}及びAUC_∞の回帰係数（B）の点推定値（両側95%信頼区間）はそれぞれ1.433（[1.320, 1.546]）及び1.424（[1.335, 1.513]）であった。

以上から、本剤1～80 mgの用量範囲では、C_{max}及びAUC_∞は用量比をわずかに上回る増加がみられた。

2.7.2.3.2.3 反復投与試験における薬物動態

閉経前健康成人女性を対象として、本剤10、20及び40 mgを反復投与したときのDay 14の曝露量についてべき回帰モデル（$y=A\cdot Dose^B$）を用いて用量比例性を検討した結果、C_{max}及びAUC_τの回帰係数（B）の点推定値（両側95%信頼区間）はそれぞれ1.239（[0.908, 1.570]）及び1.230（[1.025, 1.436]）であった。

以上から、本剤10～40 mgの用量範囲で反復投与したとき、Day 14のC_{max}及びAUC_τの増加は用量比をわずかに上回る傾向がみられた。

さらに、本剤の累積係数及び蓄積性を評価した結果、本剤40 mgの食前投与では、$R_{ac(AUC)}$及び$R_{ac(Cmax)}$の平均値はそれぞれ約2.2、約1.7であり、AI(AUC)の平均値は約1.5であった。本剤の14日間の反復投与で体内への蓄積性がみられたがその程度は小さく、TAK-385未変化体の血漿中濃度は7日以内に定常状態に達した。

2.7.2.3.3 子宮筋腫患者における薬物動態

子宮筋腫患者を対象としたCCT-001試験の結果、TAK-385未変化体の血漿中濃度は、本剤の投与量の増加に伴い上昇し、いずれの投与群でも投与後0.5～1.5時間で最も高くなった。いずれの投与群でも、本剤投与2週後、4週後、8週後及び12週後で本剤投与前の血漿中濃度（トラフ値）は同程度であり、本剤投与2週後までに定常状態に達した。また、子宮筋腫患者に最長3ヵ月間反復投与したとき、本剤の薬物動態に明らかな時間依存性又は濃度依存性（代謝の自己誘導又は自己阻害）は認められなかった。

CCT-001試験での子宮筋腫患者における血漿中濃度推移を、健康成人の薬物濃度データを基に構築された母集団薬物動態モデルにより推定したところ、健康成人と子宮筋腫患者における本剤の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

日本人の子宮筋腫患者を対象とした第2相用量設定試験（CCT-001試験）にて測定されたTAK-385未変化体の血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施し、子宮筋腫患者での

TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータを推定するとともに、TAK-385 の薬物動態に及ぼす背景因子を探索した。

母集団薬物動態解析では、157 例から 1200 検体の TAK-385 の血漿中濃度データが得られた。その中で合計 13 検体のデータが解析から除外された。除外されたデータの内訳は、採血が直前の投与の 72 時間後以降に行われた検体が 2 検体、検体不良として報告された検体が 2 検体、定量下限未満であった検体が 9 検体であった。

基本モデルとしては、第 1 相試験（CPH-001 試験及び 101 試験）の食後投与時の血漿中濃度データを基に構築した一次の吸収及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルを選択した。また、TAK-385 未変化体の薬物動態パラメータの推定に際しては、末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランスについては推定せず、基本モデルにおいて推定された値を用いた。最終モデルにおける各パラメータの推定値を表 2.7.2.3-1 に、最終モデルを基に推定した被験者固有の薬物動態学的パラメータのベイズ推定値の要約統計量について、投与量で層別した結果を表 2.7.2.3-2 に示した。

表 2.7.2.3-1　最終モデルにおける各パラメータの推定値（CCT-001 試験）

薬物動態学的パラメータ	推定値	標準誤差 [1)]	CV(%)[2)]	LLCI[3)]	ULCI[4)]
	Fixed effects				
CL/F (L/h)	198	15.6	7.88	167	229
Vc/F (L)	328	109	33.2	114	542
Vp/F (L)	4670	NA	NA	NA	NA
Q/F (1/h)	548	NA	NA	NA	NA
ka (1/h)	0.428	0.0996	23.3	0.233	0.623
F_{rel}	0.351	0.0426	12.1	0.268	0.434
Dose-dependence factor[5)]	-0.0103	0.00219	21.3	-0.0146	-0.00601
	Random effects: inter-individual variability (IIV)				
ω^2 F_{rel}	0.175	0.0207	11.8	0.134	0.216
η F_{rel} shrinkage	5.09%				
ω^2 ka	0.682	0.144	21.1	0.400	0.964
η ka shrinkage	9.69%				
	Random effects: residual error				
σ_1 proportional (標準偏差)	0.121	0.00863	7.13	0.104	0.138
ε shrinkage	8.19%				

治験総括報告書 Table 3.a（Section 16.1.9.7 Addendum 1）（5.3.5.1-1）から引用

NA：該当せず

1) 推定値の標準誤差

2) 変動係数の絶対値

3) 95%信頼区間の下限

4) 95%信頼区間の上限

5) Linear dose-depence to calculate F relative to F for a 40 mg dose: $F = F_{rel} \times (1 + factor \times (40 - DOSE))$

表 2.7.2.3-2　最終モデルに基づいた各投与量の定常状態での薬物動態学的パラメータの推定値の要約統計量（CCT-001 試験）

パラメータ（単位）	投与量	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
AUC_τ (h*ng/mL)	10 mg	48	13.0	5.17	5.71	11.3	26.5
	20 mg	54	30.7	11.3	13.2	29.6	72.5
	40 mg	53	78.6	41.1	28.1	66.0	242
C_{max} (ng/mL)	10 mg	48	1.40	0.839	0.478	1.16	5.03
	20 mg	54	3.28	1.52	0.870	3.07	7.14
	40 mg	53	8.73	5.02	2.20	7.65	24.8
C_{trough} (ng/mL)	10 mg	48	0.305	0.123	0.137	0.276	0.627
	20 mg	54	0.721	0.269	0.325	0.684	1.88
	40 mg	53	1.85	0.963	0.643	1.61	5.58

治験総括報告書 Table 3.c（Section 16.1.9.7 Addendum 1）（5.3.5.1-1）から引用

相対的バイオアベイラビリティは本剤 10 mg 群と比較して本剤 40 mg 群で 44.7%高かった。吸収プロファイルは個体間で大きく異なっていた。吸収相で少なくとも 1 検体採取された被験者についてのみ、1 次吸収速度定数（ka）を推定した。ka、CL/F 及び Vc/F の推定値（CV%）はそれぞれ 0.428 h^{-1}（23.3）、198 L/h（7.88）及び 328 L（33.2）であった。

薬物動態モデルに共変量（年齢、体重、体格指数、除脂肪体重、糸球体濾過率、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、血糖値、尿素窒素、総蛋白、尿酸、クレアチニン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、クレアチンキナーゼ、トリグリセリド、投与条件及び胃内 pH に影響を及ぼす併用薬の有無）を組み込み、各共変量が TAK-385 の相対的バイオアベイラビリティ及び ka に及ぼす影響を相関分析及び変数増加減少法で解析した結果、本剤の曝露量に有意に影響する因子は同定されなかった（5.3.5.1-1）。

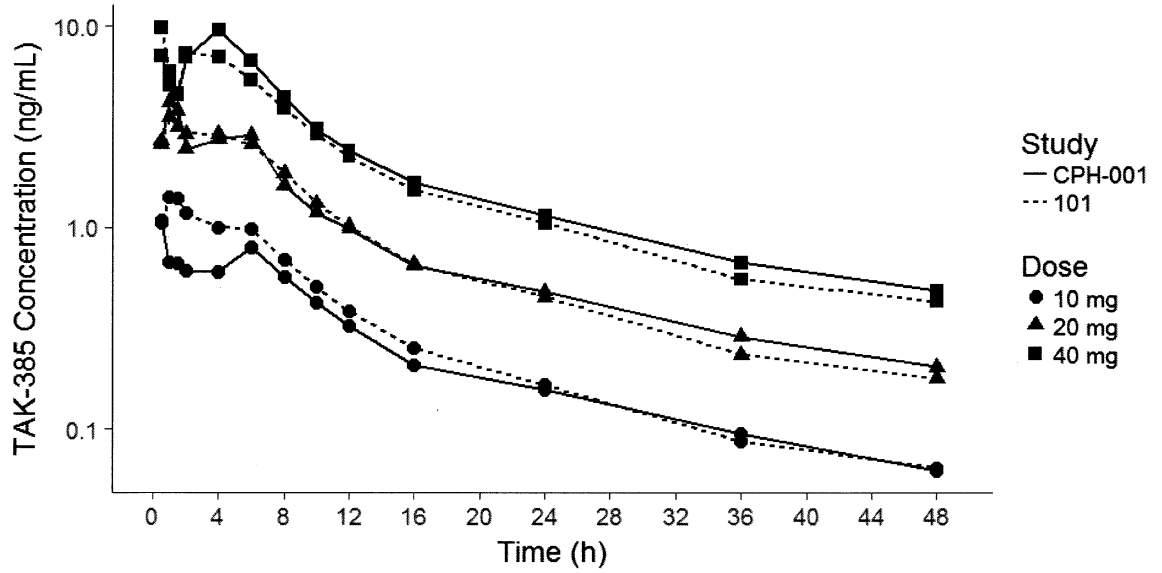
2.7.2.3.5 薬物動態に対する内因性要因の検討

（1）人種

日本人の閉経前健康成人女性を対象とした CPH-001 試験及び外国人の閉経前健康成人女性を対象とした 101 試験での、同一の投与量（10、20 及び 40 mg）を単回投与したときの TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に、投与量で補正した TAK-385 未変化体の AUC_∞及び C_{max} の個別値をプロットしたグラフを図 2.7.2.3-2 に示した。

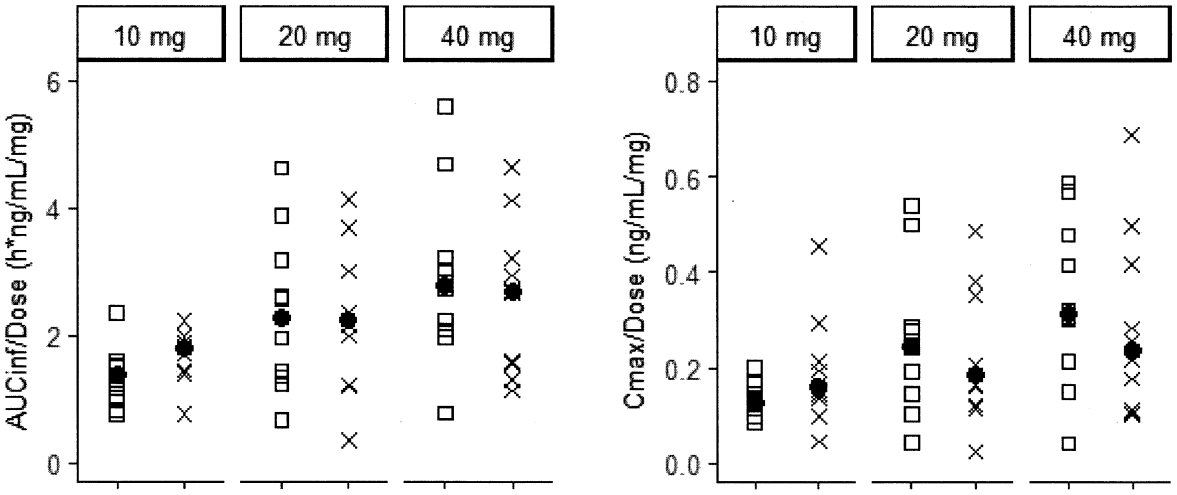
日本人及び外国人での TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移及び投与量で補正した AUC_∞及び C_{max} の個別値の分布は、同一の投与量で人種間に大きな違いはみられず、また、他の薬物動態学的パラメータ（t_{max} 及び $t_{1/2z}$）についても同様に人種間に大きな違いはみられなかった。

以上より、海外で実施した 6 試験〔中程度及び軽度の CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験（C27005 試験）、QT/QTc 評価試験（106 試験）、吸収・分布・代謝・排泄試験（1009 試験）、CYP3A4/P-gp 誘導剤との薬物相互作用試験（MVT-601-1004 試験）、肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002 試験）及び腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003 試験）〕を評価資料として用いることは妥当であると判断した。



薬物動態併合解析報告書 Figure 1-3（5.3.5.3-2）から引用

図 2.7.2.3-1　TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移
（実線：CPH-001 試験、点線：101 試験）



薬物動態併合解析報告書 Figure 2-1, Figure 2-2（5.3.5.3-2）から引用

図 2.7.2.3-2　投与量で補正した TAK-385 未変化体の AUC_{∞} 及び C_{max} の個別値
（□：CPH-001 試験、×：101 試験、●：中央値）

（2）性別

日本人の健康成人を対象とした CPH-010 試験にて、本剤 20 mg を単回投与したときの性別の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3-3 に示した。

CPH-010 試験で本剤 20 mg を単回投与したときの薬物動態を男性と女性で比較した結果、TAK-385 未変化体の曝露量は、男性と比較して女性で若干高くなる傾向が確認された。

表 2.7.2.3-3　性別の TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータ
（薬物動態データの解析対象集団）（CPH-010 試験）

パラメータ（単位）	カテゴリ	男性 (n=10)	女性 (n=10)
AUC_{120} (h*ng/mL)	平均値	39.77	44.29
	標準偏差	26.422	22.798
AUC_{∞} (h*ng/mL)	平均値	42.84	47.21
	標準偏差	28.620	24.092
C_{max} (ng/mL)	平均値	9.046	9.336
	標準偏差	6.8283	10.491
t_{max} (h)	中央値	0.5000	1.000
	最小値, 最大値	0.500, 1.50	0.500, 2.00
$t_{1/2z}$ (h)	平均値	48.31	42.77
	標準偏差	17.150	7.2194

治験総括報告書 Table 11.h、Table 11.i（5.3.3.4-1）を一部改変

（3）年齢・体重

子宮筋腫患者を対象に実施した CCT-001 試験で測定された TAK-385 未変化体の血漿中濃度に基づいて母集団薬物動態解析を実施し、本剤の薬物動態に対する背景因子の影響を検討するため共変量解析を実施した結果、本剤の曝露量に有意に影響する因子は年齢・体重を含めて同定されなかった。

以上のことから、年齢及び体重が本剤の薬物動態に与える影響は小さいと考えられる。

（4）肝機能障害

健康被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象に本剤の薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した結果（MVT-601-1002 試験）、TAK-385 未変化体の AUC、C_{max} 及び t_{max} は健康被験者と軽度又は中等度の肝機能障害患者で同程度であった。また、TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと肝機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。以上より、肝機能障害患者における投与量の調整は不要と考えられた。

（5）腎機能障害

健康被験者及び重度の腎機能障害患者を対象に本剤の薬物動態に及ぼす腎障害の影響を検討した結果（MVT-601-1003 試験）、TAK-385 未変化体の AUC_{last} は、健康被験者と比較して重度の腎機能障害患者で 2 倍高く、TAK-385 未変化体の曝露量が極めて低かった健康被験者の 1 例を除いた解析では、1.5 倍高かった。C_{max} 及び $t_{1/2z}$ は、健康被験者と重度の腎機能障害患者で同程度であった。TAK-385 未変化体の血漿中薬物動態学的パラメータと腎機能の間に、統計学的に有意な関連性はみられなかった。安全性について、健康被験者及び重度の腎機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。以上より、腎機能障害患者における投与量の調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.6 薬物動態に対する外因性要因の検討

（1）食事の影響

本剤の最終製剤を用いて食事の影響を検討した結果、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{120} の平均値は、絶食下投与と比較して、食後投与で顕著に低かった。一方、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{120} の平均値は、絶食下投与と食前投与の間に大きな違いはみられなかった。

以上より、本剤は食事の影響を受けると考えられた（2.7.1.2.2）。

（2）薬物相互作用

検討した薬物相互作用試験一覧を表 2.7.2.3-4 に示した。

表 2.7.2.3-4　薬物相互作用試験一覧

試験番号	被相互作用薬	相互作用薬	比（%）[1]	
			C_{max}	AUC_{∞}
102	カフェイン（CYP1A2 基質）	TAK-385	91.5	96.5
	トルブタミド（CYP2C9 基質）	TAK-385	101.8	98.9
	デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）	TAK-385	80.8	82.3
	ミダゾラム（CYP3A4 基質）	TAK-385	106.5	110.8
CPH-010	TAK-385	エリスロマイシン（CYP3A4 中程度阻害剤／P-gp 阻害剤）	617.95	624.66
C27005	TAK-385	フルコナゾール（CYP3A4 中程度阻害剤）	143.95	118.85
	TAK-385	アトルバスタチン（CYP3A4 軽度阻害剤）	77.81	94.76
MVT-601-1004	TAK-385	リファンピシン（CYP3A4 誘導剤／P-gp 誘導剤）	77.2	45.4

治験総括報告書（102 試験）Table 11.a、Table 11.b、Table 11.c、Table 11.d（5.3.3.4-4）、
治験総括報告書（CPH-010 試験）Table 11.e（5.3.3.4-1）、治験総括報告書（C27005 試験）Table 11.b、Table 11.d（5.3.3.4-2）、
治験総括報告書（MVT-601-1004 試験）Table 11-4（5.3.3.4-3）を一部改変
1)　併用投与期／単独投与期×100

1）TAK-385 が相互作用薬となる薬物相互作用

102 試験では、本剤とカフェイン（CYP1A2 基質）、トルブタミド（CYP2C9 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）又はミダゾラム（CYP3A4 基質）との薬物相互作用を検討した。その結果、本剤 20 mg の 1 日 1 回 7 日間反復投与はこれらの薬物動態に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

CPH-001 試験及び 101 試験にて、本剤を 1～80 mg の範囲で単回投与したとき、及び本剤を 10～40 mg までの範囲で 1 日 1 回反復投与したとき、尿中コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾール比に、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。以上より、本剤 10～40 mg までの用量範囲では、CYP3A4 を阻害又は誘導しないと考えられた。

2）TAK-385 が被相互作用薬となる薬物相互作用

TAK-385 は CYP3A4/5 によって主に代謝されることから、CYP3A4 の中程度阻害剤であるエリスロマイシンとの薬物相互作用試験（CPH-010 試験）を実施した。その結果、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 6.18 倍及び 6.25 倍上昇した。一方、TAK-385 未変化体の $t_{1/2z}$、CL_R にはエリスロマイシンとの併用投与による大きな変化がみられなかったことから、エリスロマイシンは TAK-385 の消失過程ではなく、初回通過を含む吸収過程に影響を与えることで TAK-385 の曝露量を上昇させているものと推察された。

また、エリスロマイシンには P-gp への阻害作用もあることから、純粋な CYP3A4 への阻害の影響を評価するため、CYP3A4 の中程度阻害剤及び軽度阻害剤であるフルコナゾール又はアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（C27005 試験）を実施した。その結果、中程度の CYP3A4 阻害剤であるフルコナゾール 200 mg を併用したとき、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 1.4 倍及び 1.2 倍上昇したが、TAK-385 未変化体の全身曝露量の個体間の変動が大きかったこと（C_{max} の CV%：単独投与期で 86%、併用投与期で 74%、AUC_{∞} の CV%：単独投与期で 43%、併用投与期で 39%）を考慮すると、臨床的に問題となる程度ではないと考えられた。また、軽度の CYP3A4 阻害剤であるアトルバスタチン 80 mg を併用投与したとき、臨床的に問題となる薬物相互作用はみられなかった。

以上より、本剤は CYP3A4 阻害剤の併用による影響をほとんど受けないことが示唆されたことから、エリスロマイシンとの併用による相互作用は P-gp の阻害に起因するものと考えられた。

また、CYP3A4/P-gp 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用試験（MVT-601-1004 試験）を実施した。その結果、TAK-385 未変化体の C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 23%及び 55% 低下した。CYP3A4 阻害作用の結果を考慮すると、リファンピシンとの併用による相互作用も P-gp の誘導に起因するものと考えられた。

2.7.2.3.7 健康成人における薬力学的作用

CPH-001 試験にて、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの E_2、LH、FSH、プロゲステロン、GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度の推移を検討した。本剤の投与によって、E_2、LH 及び FSH の血清中濃度の抑制がみられた。プラセボ群では月経周期の中期から後期に予想される E_2 の血清中濃度の上昇が Day 9～Day 10 にみられたが、本剤群ではみられず、本剤 40 mg 群では血清中 E_2 濃度は投与後 24 時間以内に低下し、投与期間を通じて閉経期水準より低値まで抑制された。また、プラセボ群では月経周期中期（Day 10 付近）に LH 及び FSH のピークがみられたが、本剤 40 mg 群ではみられなかった。同様に、排卵後に予想されるプロゲステロンの増加が、プラセボ群でみられたが、本剤群ではみられなかったことから、本剤群では排卵がなかったことが示唆された。

GH、PRL 及び TSH の血清中濃度並びに ACTH の血漿中濃度について、本剤投与の影響はみられなかった。

2.7.2.3.8 子宮筋腫患者における薬力学的作用

CCT-001 試験にて、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの、E_2、LH、FSH 及びプロゲステロンの血清中濃度推移を検討した。本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、

治療期を通してE_2、LH及びFSHの血清中濃度が低下する傾向がみられた。また、治療期を通して、本剤20 mg群及び40 mg群ではプロゲステロンの血清中濃度の上昇はみられなかった。

CCT-002試験にて本剤40 mgを1日1回24週間経口投与したときの、E_2、LH、FSH及びプロゲステロンの血清中濃度の推移を検討した結果、本剤40 mg群及びリュープリン群ともに、治療期を通してE_2、LH及びFSHの血清中濃度の低下がみられた。また、プロゲステロンの血清中濃度についても治療期を通じて低値で推移した。E_2の血清中濃度は、本剤40 mg群では投与2週後から閉経レベルまで低下し、投与24週後まで低値が持続した。投与12週及び24週後におけるE_2の血清中濃度は、本剤40 mg群とリュープリン群で同程度であった。さらに、治験薬投与終了後、リュープリン群と比較して本剤40 mg群では、E_2の血清中濃度が速やかに回復する傾向がみられた。

なお、3008試験にて本剤40 mgを1日1回12週間経口投与したときの、E_2、LH、FSH及びプロゲステロンの血清中濃度推移は、CCT-002試験の結果と同様であった。

以上のことから、本剤はゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストでみられるフレアアップを誘導することなく、リュープリン群よりも早期に血清中E_2濃度を閉経水準以下まで抑制し、その抑制は24週まで持続することが示された。また、本剤の投与終了後、速やかに血清中E_2濃度が回復することが示された。

2.7.2.4 特別な試験

海外で健康成人男女を対象に実施したQT/QTc評価試験（106試験）にて、本剤60 mg及び360 mg投与によるQT延長はみられなかった〔QT/QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差の片側95%（両側90%）信頼区間の上限値の最大値：4.8 msec〕。また、陽性対照のモキシフロキサシン400 mg投与群でのQT延長作用から、本試験が十分な分析感度と精度を有することが確認された。さらに、本剤投与後のQT/QTcF間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量について、TAK-385未変化体の血漿中濃度の上昇に伴う増加はみられなかった。

以上より、ICH E14ガイドラインに準じたQT/QTc評価試験の結果は陰性であると判断した。

また、海外第1相肝機能障害患者対象試験（MVT-601-1002試験）、海外第1相腎機能障害患者対象試験（MVT-601-1003試験）の各投与群の被験者に本剤40 mgを単回投与したとき及び海外第1相薬物相互作用試験（フルコナゾール又はアトルバスタチン）（C27005試験）の被験者に本剤40 mgを単回投与したときのTAK-385未変化体のAUC及びC_{max}は、いずれも海外第1相QT/QTc評価試験（106試験）で本剤360 mgを単回投与したときのTAK-385未変化体のAUC及びC_{max}と比較して低値であった。以上より、本剤40 mgを子宮筋腫患者に投与したとき、本剤がQT/QTcに影響を及ぼすことはないと考えられた。

なお、試験成績の詳細は2.7.6.2に、本剤のQT延長及び催不整脈リスクを評価した結果は、2.7.4.2.1.4及び2.7.4.4.2に示した。

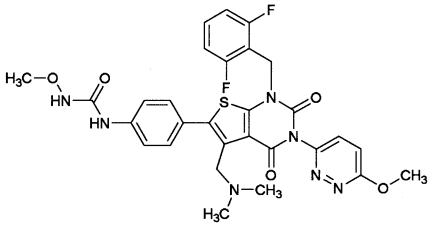
2.7.2.5 付録

該当せず

目次

略号一覧表 2
2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価の計画 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 6
2.7.3.1.3 有効性評価項目 8
2.7.3.1.4 統計手法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験） 17
2.7.3.2.2 国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験） 17
2.7.3.2.3 国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験） 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 34
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 74
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 77
2.7.3.4.1 用法・用量の設定根拠 77
2.7.3.4.2 特別な集団における投与量の調整 80
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 81
2.7.3.6 参考文献 83
2.7.3.7 付録 84

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-385	Relugolix レルゴリクス		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
BMI	body mass index（体格指数）
E_2	estradiol（エストラジオール）
FSH	follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
GnRH	gonadotropin releasing hormone（ゴナドトロピン放出ホルモン）
Hb	hemoglobin（ヘモグロビン）
HRQL	health-related quality of life
Ht	hematocrit（ヘマトクリット）
LH	luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
NILM	negative for intraepithelial lesion or malignancy
NRS	numerical rating scale
PBAC	pictorial blood loss assessment chart
QOL	quality of life（生活の質）
UFS-QOL	uterine fibroid symptom and quality of life〔子宮筋腫の症状と健康関連 QOL（生活の質）に関する質問票〕
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:General Health（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の計画

TAK-385（以下、本剤）の有効性は、過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第2相用量設定試験（以下、CCT-001 試験）及び国内第3相検証試験（以下、CCT-002 試験）、並びに疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象とした国内第3相疼痛試験（以下、3008 試験）の3試験を評価資料として検討した。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、子宮筋腫の主な症状の一つである過多月経に対する本剤の効果を、経血量の減少を主要評価項目として検討した。また、その他に貧血の改善作用、筋腫の縮小作用及び本剤が生活の質（QOL）に及ぼす影響を検討した。3008 試験では、子宮筋腫に伴う疼痛症状（下腹部痛及び腰痛）に対する本剤の効果を、疼痛症状スコアを主要評価項目として検討した。

また、上記3試験では、本剤の薬力学的作用を検討するため、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E_2）及びプロゲステロンの血中濃度を評価した（2.7.2.3.8）。

なお、本剤の有効性評価は、各試験で対象及び投与期間等が異なることから併合解析は実施せず、個々の試験成績から検討した。

これらの試験については、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）及び[redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）を踏まえて計画した。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の種類 〔資料区分〕	相	地域	対象	試験デザイン	主要評価項目	投与群	主解析対象被験者数（最大の解析対象集団）	投与期間	試験期間（年・月）	添付資料番号
CCT-001 試験 用量設定試験 〔評価〕	第 2 相	国内	過多月経を伴う子宮筋腫女性患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	TAK-385 10 mg	48 例	12 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-1
						TAK-385 20 mg	55 例			
						TAK-385 40 mg	54 例			
						プラセボ	57 例			
							計 214 例			
CCT-002 試験 検証試験 〔評価〕	第 3 相	国内	過多月経を伴う子宮筋腫女性患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 リュープリン対照	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	TAK-385 40 mg	138 例	24 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-2
						リュープリン（1.88 mg 又は 3.75 mg）	142 例			
							計 280 例			
3008 試験 疼痛試験 〔評価〕	第 3 相	国内	疼痛症状を伴う子宮筋腫女性患者	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合	TAK-385 40 mg	33 例	12 週間	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1-3
						プラセボ	32 例			
							計 65 例			

リュープリン：リュープロレリン注、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

2.7.3.1.2 試験デザイン

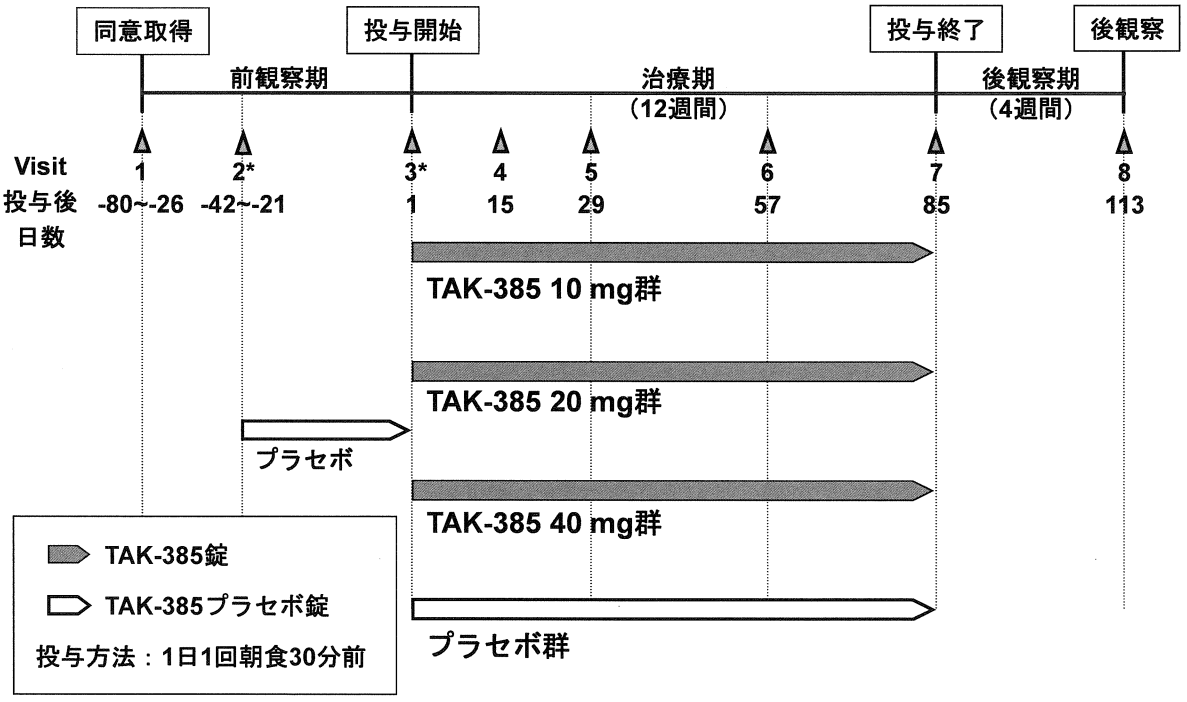
2.7.3.1.2.1 国内第 2 相子宮筋腫用量設定試験（CCT-001 試験）

日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象として、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 12 週間朝食前経口投与したときの有効性及び安全性について、第 2 相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により検討した。

主要評価項目は「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの pictorial blood loss assessment chart（PBAC）スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」とし、主な副次評価項目として、評価期間やカットオフ値の異なる PBAC スコア（経血量に対する効果）、血中ヘモグロビン（Hb）量（貧血に対する効果）並びに筋腫核及び子宮体積を設定した。

治験期間は、前観察期 4～12 週間（単盲検のプラセボ投与期を含む）、プラセボ対照の治療期 12 週間及び後観察期 4 週間とした。有効性の主要評価項目の評価期間は 12 週間と設定した。

治験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した。



*** : Visit 2及び3: 月経開始1日目から5日目まで。**

図 2.7.3.1-1　治験デザインの概略（CCT-001 試験）

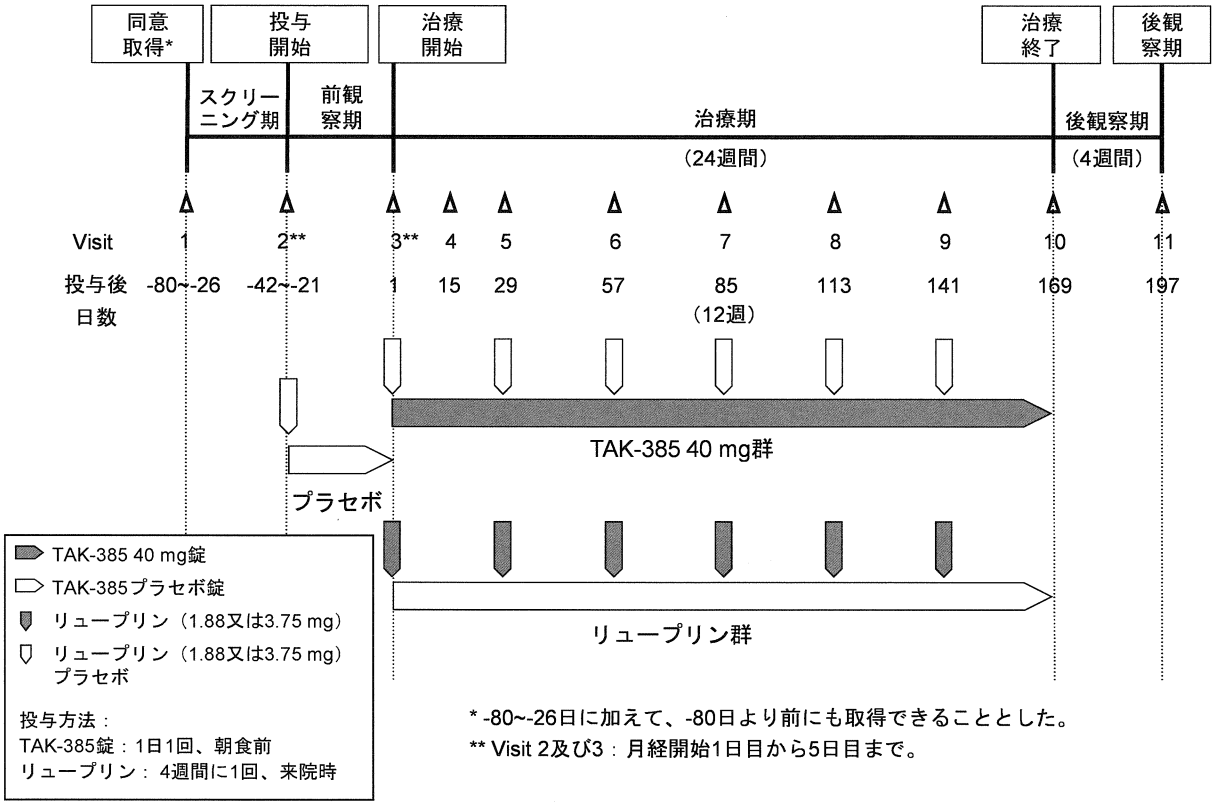
2.7.3.1.2.2 国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

日本人の過多月経を伴う子宮筋腫患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 24 週間朝食前経口投与したときの有効性及び安全性について、第 3 相、リュープロレリン注（以下、リュープリン）（4 週に 1 回、体重及び症状を考慮し 1.88 mg 又は 3.75 mg を皮下投与）対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較非劣性試験により検討した。

主要評価項目は「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」とし、主な副次評価項目として、評価期間やカットオフ値の異なる PBAC スコア、血中 Hb 量並びに筋腫核及び子宮体積を設定した。

治験期間は、スクリーニング期 1～6 週間、前観察期 3～6 週間（単盲検のプラセボ投与期を含む）、リュープリン対照の治療期 24 週間及び後観察期 4 週間とした。有効性の主要評価項目の評価期間は12週間と設定し、加えて24週間の有効性も副次評価項目として評価した。

治験デザインの概略を図 2.7.3.1-2 に示した。



リュープリン：リュープロレリン注

図 2.7.3.1-2　治験デザインの概略（CCT-002 試験）

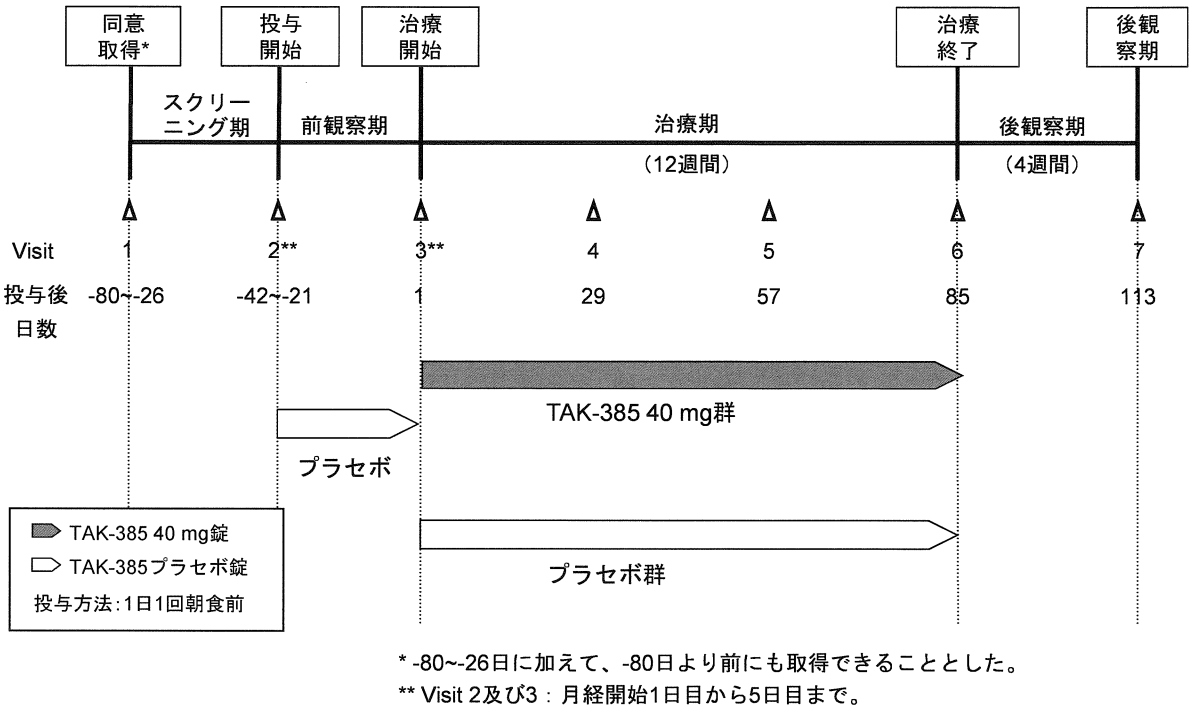
2.7.3.1.2.3 国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

日本人の疼痛症状を伴う子宮筋腫患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 12 週間朝食前経口投与したときの疼痛症状に対する有効性及び安全性について、第 3 相、プラセボ対照、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験により検討した。

主要評価項目は「治験薬投与終了前 28 日間における numerical rating scale（NRS）スコア最大値が 1 点以下である症例の割合」とし、副次評価項目として、評価期間やカットオフ値の異なる NRS スコア（疼痛症状に対する効果）を設定した。

治験期間は、スクリーニング期 1～6 週間、前観察期 3～6 週間（単盲検のプラセボ投与期を含む）、プラセボ対照の治療期 12 週間及び後観察期 4 週間とした。有効性の主要評価項目の評価期間は 12 週間と設定した。

治験デザインの概略を図 2.7.3.1-3 に示した。



* -80~-26日に加えて、-80日より前にも取得できることとした。
** Visit 2及び3：月経開始1日目から5日目まで。

図 2.7.3.1-3　治験デザインの概略（3008 試験）

2.7.3.1.2.4 試験デザインの特徴（3 試験共通）

有効性の主要評価項目は、患者日誌データを用いて評価した。被験者は同意取得後、Visit 1 の当日から治験薬投与終了まで毎日、患者日誌を記録した。Visit 2 から Visit 3 までは前観察期とし、ベースラインの経血量及び疼痛症状の評価に及ぼす潜在的なプラセボ効果の有無を確認するため、単盲検で治験薬（プラセボ）を投与した。また、Visit 2 の来院時期は Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目、Visit 3 の来院時期は Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目とし、すべての被験者は前観察期中に 1 回の月経周期を経過した。前観察期中に経血量及び疼痛症状等の有効性評価に関わるベースライン値を調査し、Visit 3 の来院日から二重盲検下で治療期用治験薬の投与を開始した。

治験薬投与終了後の月経の回復の有無を含めた安全性を確認するために、後観察期を設定した。また、後観察期終了時の来院までに月経の回復が認められない場合は、月経の回復が認められるまで、可能な限り追跡調査を実施した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目

2.7.3.1.3.1 PBAC スコア

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の主要評価項目は「治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合」と設定した。

PBAC スコアは被験者から生理用品を回収することなく簡便かつ適切に経血量の評価を行うことができる評価方法であり、その有用性は確認されている[1][2][3]。PBAC スコア合計点は、使用後の生理用品の概観及び個数を被験者自身が評価し、一定期間内に使用したナプキン及びタンポンの数、血塊の数、経血が生理用品から溢れた回数から得られる点数を集計し

て算出する。過多月経と診断される月経周期あたり 80 mL を超える出血量は、PBAC スコアの合計点 100 点以上に相当する[4]。

本剤投与後は、その薬理作用により E_2 濃度が低下し無月経状態（PBAC スコアが 0 点）が誘発されると考えられるものの、GnRH アゴニストやアンタゴニスト等を用いた偽閉経療法では E_2 濃度が閉経期レベルまで十分に抑制され、過多月経が改善された場合でも、不正子宮出血（PBAC スコアが 1～5 点）が起こる可能性は否定できない。CCT-001 試験では、「評価期間中において中程度の不正出血（5 点）の発現を 1 回のみ、また軽度の不正出血（1 点）の発現が数回であれば出血プロファイルを改善していると判断でき、その際の PBAC スコアは 10 点未満である」との国内外の専門家の見解、及び PBAC スコアの減少が主要評価項目であった他の子宮筋腫治療薬（Proellex®-Repros Therapeutics）の海外臨床試験において、治験薬投与群で平均 PBAC スコアが 10 点未満に減少したとの結果[5]に基づき、PBAC スコア合計点のカットオフ値を 10 点と設定した［[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]］。また、CCT-001 試験終了後に CCT-002 試験を開始する際には、このカットオフ値の妥当性を評価するため、2（子宮筋腫患者を対象としたウリプリスタル酢酸塩の海外第 3 相検証試験のカットオフ値[6]）、10 及び 75 点（健康成人女性の正常月経量の判断基準）のカットオフ値にて、PBAC スコア合計点と月経回数（0 回、1 回以上）が一致する度合いを評価した。その結果、カットオフ値が 10 点のときの κ 係数は十分に高かった。一方、カットオフ値を 2 点としたときは、月経回数が 0 回であっても不正子宮出血の発現により 2 点以上となる症例の割合が増加し、またカットオフ値を 75 点としたときは、月経回数が 1 回以上であっても 75 点未満となる症例が増加し、無月経状態を反映していない症例がカットオフ値を 10 点としたときと比較して多かった［[redacted]相談（オーファン以外）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]］。

以上より、経血量の減少効果を評価するにあたって、PBAC スコア合計点のカットオフ値を 10 点と設定することは妥当であると判断した。

2.7.3.1.3.2 血中ヘモグロビン（Hb）量、ヘマトクリット（Ht）、血清鉄及び血清フェリチン

CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、貧血に対する有効性評価のため、副次評価項目として血中 Hb 量を設定した。また、その他の評価項目としてヘマトクリット（Ht）、血清鉄及び血清フェリチンを測定した。

2.7.3.1.3.3 NRS スコア

3008 試験の主要評価項目は「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合」と設定した。

NRS スコアは、IMMPACT ガイドライン[7]で慢性疼痛に対する治療効果の評価指標として使用することが推奨されている。NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価するスケールであり、スコアは 0 から 10 で評価される。疼痛を有する子宮筋腫患者の QOL に最も強く影響を与えるのは疼痛の「程度」であるとの医学専門家の意見を踏まえ、本剤の有効性評価では NRS スコアの最大値を評価することが適切であると考えられた。また、子宮筋腫に対する薬物療法は根治療法ではなく、本剤投与後も子宮筋腫は残存すること、さらに、発現する

疼痛が何に起因しているのか判断が困難であり、わずかな違和感でも子宮筋腫による疼痛と判断される可能性が否定できないことから、疼痛症状の消失では本剤の疼痛改善効果を適切に評価できないおそれがあった。したがって、本治験では疼痛症状を有する場合の最低値である1点をカットオフ値として設定した。

また、CCT-001試験及びCCT-002試験でも、副次評価項目としてNRSスコアにより疼痛症状を評価した。

2.7.3.1.3.4 その他の有効性評価項目

いずれの試験でも、筋腫核及び子宮体積の縮小効果を評価するため、筋腫核及び子宮体積を経膣超音波検査により測定した。

また、QOLについて、いずれの試験でもuterine fibroid symptom and quality of life（UFS-QOL）を用いて評価し、CCT-002試験ではUFS-QOLに加えて仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI:GH）を用いて評価した。UFS-QOLは子宮筋腫の症状と健康関連QOLを被験者自身が評価するための質問票である。計37項目の質問で構成され、このうち8項目の質問は「症状関連（症状の重症度：Symptom Severity）」、29項目の質問は「QOL関連（HRQL：health-related quality of life）」である。スコアは0から100の数値に換算される。「QOL関連」の質問は6つのサブスケール（Concern、Activities、Energy/mood、Control、Self-conscious及びSexual function）に分類される。「症状の重症度」ではスコアが高いほど重症度が高いことを示し、「HRQL」ではスコアが高いほどQOLが良好であることを表す[8]。WPAI:GHは疾患が労働生産性や労働以外の活動損失に与える影響を評価するために汎用されている質問票である。回答結果から4種類のスコア〔Absenteeism（病気による欠勤や休業）、Presenteesism（出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下）、Work productivity loss（仕事の生産性障害）及びActivity Impairment（活動性障害）〕が算出され、スコアが高いほど障害度が高く、生産性が低いことを表す[9]。

さらに、いずれの試験でも、治療期における鎮痛剤の使用状況を評価した。

各試験の有効性評価項目を表2.7.3.1-2に示した。

表 2.7.3.1-2　個々の試験における有効性評価項目

有効性評価項目	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
経血量の減少			
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	◎	◎	−
治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	○	○	−
治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	○	−	−
治験薬投与 18 週後から 24 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	−	○	−
治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	−	○	−
無月経状態			
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	○	△	−
治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	○	△	−
治験薬投与 2 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	○	−	−
治験薬投与 18 週後から 24 週後までの PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	−	△	−
治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコア合計点が 0 点である症例の割合	−	△	−
経血量の変化量			
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点のベースラインからの変化量	○	−	−
筋腫核体積	○	○	△
子宮体積	○	○	△
血中 Hb 量	○	○	−
NRS スコア			
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで／2 週後から 6 週後まで／2 週後から 12 週後までの NRS スコア平均値	○	−	−
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで／2 週後から 6 週後まで／18 週後から 24 週後まで／治験薬投与終了前 6 週間の NRS スコア平均値	−	○	−
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合	−	−	◎
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合	−	−	○
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値	−	−	○
治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）	−	−	○
NRS スコアの経時的推移〔NRS スコア最大値が 1 点以下又は 0 点である症例の割合、NRS スコア平均値、無症状日数（NRS スコア 0 点）〕	−	−	○
NRS スコアの経時的推移（NRS スコア最大値が 2 又は 3 点以下である症例の割合）	−	−	△[1)]
UFS-QOL スコア	○	○	△
血中 Ht、血清鉄、血清フェリチン	△	△	−
治療期における鎮痛剤の使用状況	△	△	△
WPAI:GH	−	△	−

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：その他の評価項目

Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life、WPAI:GH：仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般

1)　試験終了後に追加解析として実施した。

2.7.3.1.4 統計手法

いずれの試験も、主要評価項目の主解析における解析対象集団は「最大の解析対象集団」とした。「最大の解析対象集団」は「無作為化され、治験薬を少なくとも1回以上投与された被験者」と定義した。

各試験の解析方法の概略を表2.7.3.1-3に示した。

表 2.7.3.1-3　有効性評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）とその解析方法

	CCT-001 試験	CCT-002 試験	3008 試験
主要評価項目（主解析）			
解析対象	FAS	FAS	FAS
解析項目	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合
解析方法	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計する。また、本剤各群とプラセボ群の群間差（本剤各群-プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。さらに、以下の閉検定手順に基づいて投与群間の比較を行う。 本剤 40 mg 群とプラセボ群の比較に関して、χ^2 検定を適用する。有意であれば、本剤 20 mg 群とプラセボ群の比較を行う。さらに有意であれば、本剤 10 mg 群とプラセボ群の比較を行う。	治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計する。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差（本剤 40 mg 群-リュープリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。また、非劣性マージンを 15%として本剤 40 mg 群とリュープリン群を比較する非劣性検定を Farrington-Manning 法により実施する。 非劣性マージンの設定根拠 子宮筋腫の治療における本剤の第 2 相試験の結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった症例の割合の差の点推定値（及びその両側 95%信頼区間）は、本剤 40 mg 群及びプラセボ群との間で 83.6%（[73.9, 93.4]%）であった。リュープリンが本剤 40 mg と同程度の効果を有すると想定すると、非劣性マージンの 15%は、リュープリンの確実に期待できる効果の大きさの最小値よりも十分に小さいと考えられる。	治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計する。また、投与群間の比較を Fisher's exact test を用いて実施する。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群のオッズ比（本剤 40 mg 群／プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出する。

リュープリン：リュープロレリン注、FAS：最大の解析対象集団、Hb：ヘモグロビン、NRS：numerical rating scale、PBAC：pictorial blood loss assessment chart、
PPS：治験実施計画書に適合した対象集団、UFS-QOL：uterine fibroid symptom and quality of life